EXPOSÉ

DES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

A. CHARRIN

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1894

EXPOSÉ

DES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TITRES UNIVERSITAIRES.

Docteur en médecine.
Professeur agrégé des Facultés de médecine.

FONCTIONS DANS L'ENSEIGNEMENT.

Préparateur du laboratoire de pathologie générale de la Faculté de médecine de Paris (1881-1884).
Chef du dit laboratoire depuis 1884.
Chargé, à la Faculté de médecine, d'un cours complémentaire de pathologie interne, en 1893, sur les maladies de l'appareil urinaire, en 1894, sur les maladies infectieuses générales.

FONCTIONS HORS DE L'ENSEIGNEMENT.

Externe des Hôpitaux de Lyon (1878-1879).
Externe des Hôpitaux de Paris (1880).
Interne des Hôpitaux de Paris (1881-1884).
Auditeur au Comité d'hygiène de France (1887).
Chargé de missions sanitaires et scientifiques de 1885 à 1889 en France, en Espagne, en Italie, en particulier à propos du choléra.
Médecin des Hôpitaux de Paris depuis 1889.
Attaché à l'Institut Pasteur depuis 1885.
Membre du Comité de Rédaction des *Annales d'Hygiène et de Médecine légale.*
Membre du Comité de Rédaction du *Journal de Chimie et de Pharmacie.*
Sous-Directeur des *Archives de Physiologie.*

RÉCOMPENSES SCIENTIFIQUES.

Lauréat de l'École de médecine de Lyon.
Lauréat de la Faculté de médecine de Paris.
Lauréat des Hôpitaux de Paris (Externat).
Lauréat des Hôpitaux de Paris (Internat).
Lauréat de l'Académie de médecine.
Lauréat de l'Institut (Académie des Sciences).

SOCIÉTÉS SAVANTES.
DISTINCTIONS HONORIFIQUES.

Membre et ancien Vice-Président de la Société Anatomique.
Membre et ancien Secrétaire de la Société de Biologie.
Membre de la Société d'Hygiène de Paris.
Membre de la Société Clinique de Paris.
Membre de la Société médicale des hôpitaux de Paris.
Membre titulaire du Comité consultatif d'hygiène de France (1892).
Médaille d'or du choléra.
Chevalier de la Légion d'honneur.

PRÉFACE.

Les recherches que j'ai poursuivies portent sur des sujets qui présentent entre eux des différences comme aussi des analogies. Toute division est donc, pour ces raisons, forcément entachée d'imperfection.

Néanmoins, il est préférable de répartir mes travaux en un certain nombre de chapitres, suivant que ces travaux ont trait plus spécialement à la microbiologie, aux microbes eux-mêmes — à l'étiologie — aux symptômes — aux lésions, aux altérations humorales, aux modifications chimiques des infections — à l'immunité — aux procédés de guérison — à la pathologie interne — à la pathologie générale — à la pathologie nerveuse — à la clinique — à la tératologie — à la physiologie normale ou pathologique — aux intoxications — aux auto-intoxications — à l'hygiène — aux études critiques.

Ces divers Titres ou Chapitres comprennent, en quelque sorte, deux parties principales. — La première, qui embrasse les six Chapitres du début, se compose, à peu près exclusivement, comme je le dis ailleurs, de travaux réalisés à l'aide du virus pyocyanique; elle étudie la maladie dans ses agents, dans ses causes secondes, dans ses phénomènes fonctionnels ou anatomiques, dans ses conséquences, dans les moyens propres à la prévenir, à la combattre, etc. — La deuxième de ces parties renferme une série de recherches concernant la Clinique, la Pathologie interne, la Pathologie

comparée ou expérimentale, la Tératologie, la Physiologie normale ou pathologique, les Auto-intoxications, les Intoxications, l'Hygiène, les Études Critiques, etc. Dans cette deuxième partie, les sujets ne s'enchaînent plus, ne se suivent plus, aussi bien que dans la première. Toutefois, dans l'une comme dans l'autre, on retrouve, à chaque instant, l'idée de mettre en évidence le mécanisme des phénomènes observés, la préoccupation de la Pathogénie. — Je tiens cette idée, cette préoccupation, ce souci de la Pathogénie, des doctrines, de l'enseignement de mon Maître, le professeur Bouchard.

CHAPITRE PREMIER.

MICROBIOLOGIE GÉNÉRALE.
FORME. — FONCTIONS. — VARIATIONS.

OBJET PRINCIPAL DES ÉTUDES. — RAISONS DU CHOIX DU BACILLE PYOCYANOGÈNE.

1. — Une partis des travaux que j'ai pu faire a eu pour objet les questions de bactériologie, plus particulièrement les questions générales, celles qui portent sur les variations de forme ou de fonctions, sur le mécanisme ds la maladie, de la guérison, sur la pathogénie de l'immunité, etc.

J'ai choisi, pour poursuivre ces études, le bacille pyocyanogène, parce que ce bacills m'a paru réunir les conditions requises pour faciliter des recherches, pour assurer la sécurité des expériences.

Ce microbe se cultive aisément dans les milieux habituellement employés, dans le bouillon, sur l'agar, sur la gélatine, etc.

Il fabrique, d'une part, des substances vaccinantes, d'autre part, des principes morbifiques. — De plus, son inoculation provoque, soit chez l'homme, ainsi que le prouve l'observation, soit chez les animaux, comme l'établit l'sxpérimentation, une série de désordres tant anatomiques que physiologiques.

Il est donc possible, grâce à ces propriétés pathogènes, de faire naître une maladie, en introduisant, dans l'économie, une dose déterminée des cultures vivantes de cs bacills, c'est-à-dire ce bacille luimêms.

Il est également permis, en remplaçant ce bacille par ses sécrétions, ds fixer la part qui revient à ces sécrétions dans la genèse des perturbations morbides.

D'un autre côté, une fraction de ces produits étant capable d'accroître la résistance du terrain, on est en possession d'un moyen propre à nous renseigner sur le rôle des matières d'origine bactérienne dans le mécanisme de l'apparition de l'état réfractaire. — Ce germe en

mains, on peut créer ce qu'on a appelé « *une maladie d'étude* » (1).

Le seul reproche qu'on puisse lui adresser, c'est de ne pas tenir une place considérable dans la pathologie humaine, si, toutefois, pour le laboratoire, ce reproche a une grande valeur.

Le plus souvent ce bacille se borne à se développer sur les plaies donnant à la suppuration un caractère spécial, une teinte bleuâtre, verdâtre. Cependant, depuis ces huit dernières années, il est établi qu'il peut engendrer, de préférence chez les enfants, mais aussi chez les adultes, une affection s'accompagnant de fièvre, d'albuminurie, de troubles intestinaux, d'hémorrhagies, etc., de phénomènes analogues à ceux que détermine, chez l'animal, son inoculation.

Dans quatorze cas, on a trouvé ce germe à l'exclusion de tout autre ; son pouvoir pathogène, pour l'espèce humaine, n'est donc pas niable. — Plus fréquemment on le rencontre associé à d'autres parasites, créant une infection secondaire.

Il est même certain que sa présence chez nous, dans notre organisme, est moins rare qu'on ne le suppose, car, dans certaines circonstances, il perd ses attributs chromogènes ; il ne sécrète plus de pigment ; il passe, dès lors, facilement inaperçu ; on ne songe pas à lui ; on le méconnait.

En revanche, on ne peut le laisser échapper, lorsqu'il possède ces attributs. — Placé dans un bouillon de culture, il fait apparaître, dès la quarante-huitième heure, une teinte d'un vert bleuâtre. — Si on agite ce liquide de culture avec le chloroforme, ce chloroforme se charge d'une matière franchement bleue ; l'eau acidulée s'en empare ; elle devient rosée ; les alcalis de nouveau font virer ce liquide au bleu. A ce moment, le chloroforme reprend ce pigment ; en évaporant, on obtient des aiguilles colorées ; la pyocyanine est là, à l'état de sel, de sulfate, de chlorhydrate, suivant que l'eau a été acidulée à l'aide de SO^3HO ou de HCL.

Il existe un nombre considérable de réactions ; celles que nous venons d'indiquer, très simples, à la portée de tous, suffisent pour éviter l'erreur. En présence de ces réactions, on peut affirmer hardiment à quel microbe on a affaire ; il est impossible de se tromper.

Cette sécurité absolue dans la détermination a été une des raisons

(1) A l'aide de ce virus, j'ai pu aborder des recherches relatives à l'histoire naturelle des bactéries, à la pathogénie des causes morbides, au mécanisme de la maladie, des symptômes, des lésions, à celui de l'immunité, de la guérison ou de la mort. — Ce sont ces recherches, je l'ai dit, qui constituent une œuvre d'ensemble, que je rappelle dans les six premiers chapitres. — Dans les chapitres suivants, on retrouve encore l'indication de travaux ayant trait à ce virus ; toutefois, ils sont mélangés à beaucoup d'autres sujets.

décisives de notre choix; il vaut mieux, à la rigueur, s'exposer à l'ignorer quelquefois, quand il est présent, que de proclamer son existence là où il fait défaut.

Les autres caractères, la forme, la virulence, les sécrétions, l'action sur l'animal, tout varie! Bien des fois on a dû confondre des germes différents ou décrire sous des noms distincts le même microbe présentant quelques variétés.

On pourra objecter qu'il existe d'autres bactéries chromogènes. — Je répondrai que si ces bactéries sont nombreuses, aucune ne produit un pigment offrant des réactions aussi simples, aussi nettes, aussi commodes, aussi sûres. J'ai établi des comparaisons; j'ai demandé des renseignements; je n'ai pu réussir à déceler un microbe offrant un sujet d'études plus facile, comportant autant de garanties.

---

2. — **Microbes de la gangrène gazeuse. — Polymorphisme**, *Soc. Anat.*, 30 mai 1884.

L'étude du microbe lui-même, de ses fonctions, de sa nutrition a, tout d'abord, fixé notre attention.

Le polymorphisme est une des questions qui, dès le début de nos recherches, nous ont préoccupé; nous l'avons abordé soit à cause de son intérêt théorique, soit à cause de sa portée pratique.

Dès 1884, nous avons montré, pièces en main, que cette bactérie apparaissait plus ou moins allongée suivant qu'on la colorait, qu'on la fixait, dans les muscles, dans la sérosité du péritoine, dans l'œdème du tissu cellulaire, à la surface du fois. — C'était ébaucher la question, reprise plus tard avec le professeur Guignard, pour lui assigner ses limites définitives.

L'intérêt de cette première note réside dans ce fait, à savoir que ces formes diverses ont été observées dans des régions distinctes d'un unique organisme.

M. Arloing, pour l'infection purulente, M. Teissier, pour la grippe, etc., ont enregistré des données analogues.

Il importait de préciser dans quelle mesure se réalisait ce polymorphisme, d'asseoir ces notions sur des expériences solides. Aussi, de nouveau, avons-nous abordé le problème.

3. — **Variations morphologiques des microbes.** *Acad. Sc.*, 12 décembre 1887, en collaboration avec le professeur Guignard.

Ce travail montre dans quelles limites peut se mouvoir le polymor-

phisme. Il met en évidence les modifications considérables qu'un changement de milieu impose à la forme. On voit le même microbe, en cultures pures, se présenter sous l'aspect d'un bâtonnet court, d'un bacterium, d'un bacille plus allongé, d'un filament, d'un spirille, d'un élément ovoïde, sphérique. — Ces données, au point de vue pratique, permettent d'éviter des erreurs, en établissant qu'il ne suffit pas d'une différence de morphologie pour créer une espèce nouvelle ; au point de vue doctrinal, elles confinent au grand problème du transformisme.

Les recherches de Wasserzug, de Metchnikoff, d'Arloing, etc., ont confirmé ces résultats aujourd'hui classiques. Nos figures sont même reproduites dans une série d'ouvrages de bactériologie.



Fig. 1. — Variations morphologiques d'un microbe.

Or, avant ce travail, on ne connaissait guère que celui de Zopf; mais, cet auteur a fait usage, à titre de milieu, de l'eau non stérilisée de la Sprée. Dans ces conditions, en raison de l'impureté de cette eau, on peut prendre pour des formes multiples d'un unique germe des germes réellement différents, des espèces séparées.

Assurément, pour d'autres catégories d'êtres vivants, des travaux de cet ordre existaient, en particulier celui de Ray-Lankester sur un être inférieur, Monas Okenii ; toutefois, ces travaux ne portaient pas sur les bactéries elles-mêmes.

Après avoir étudié les variations de forme, nous avons envisagé celles des fonctions, d'autant plus que l'une de ces fonctions, la virulence, oscille d'un moment à l'autre.

4. — **Des modifications qu'on peut provoquer dans les fonctions d'un microbe chromogène.** *Soc. Biol.*, 29 octobre 1887, avec M. Roger.

Cette note prouve que l'on peut supprimer successivement les fonctions de sécrétion, de pullulation, de vie. — Un microbe cesse de fabriquer telle substance, un pigment par exemple, choix qui rend facile la démonstration, sans que, pour cela, sa multiplication soit compromise ; cette multiplication elle-même pourra s'arrêter, la bactérie vivant toujours.

Ces oscillations font comprendre les fluctuations de la virulence, principe capital, d'autant plus que cette virulence est liée à l'activité sécrétoire. — Après M. Bouchard, qui a mis en évidence ces données devant l'Académie des Sciences, nous avons étudié le problème à l'aide d'un bacille générateur d'un vert fluorescent, puis à l'aide du bacille pyocyanique. — Avec M. Guignard, nous avons relevé des preuves de cet ordre, en rapport avec les changements d'aspect.

Ces oscillations sécrétoires se révèlent dans un très grand nombre de conditions, sous l'influence des antiseptiques, du froid, de la chaleur, de la pression, de la lumière, du défaut d'air, de la trop grande abondance de l'oxygène, de l'âge des cultures, de la composition du bouillon, etc., etc. — Ces résultats permettent de comprendre l'excessive mobilité de la virulence.

Nous avons poursuivi cette question, en portant notre attention sur les toxines elles-mêmes, sur les substances qui causent les accidents : c'était, en somme, serrer de plus près le débat.

5. — **Recherches chimiques sur les sécrétions microbiennes. — Transformation, élimination de la matière organique par le bacille pyocyanique dans un milieu de culture déterminé.** *Acad. Sc*, 6 avril 1891.

6. — **Nouvelles recherches chimiques. — Recherches physiologiques sur les sécrétions microbiennes.** *Acad. Sc.*, 19 mai 1891, en collaboration avec M. Arnaud.

Ces Notes montrent comment une bactérie utilise la matière ; elles font connaître la multiplicité des sécrétions, les unes vulgaires, les autres spécifiques. Or, les éléments spécifiques changent de poids suivant le milieu. Ici ce n'est plus, comme dans le travail précédent, « des modifications qu'on peut provoquer dans les fonctions d'un microbe chromogène » (Soc. Biol., 29 octobre 1887), un pigment peu toxique qui apparaît ou disparaît, ce sont des corps générateurs de symptômes morbides, de lésions organiques, dont les fluctuations sont enregistrées mécaniquement ; c'est la virulence pesée, et pesée à la

balance de précision ; cette balance indique que, suivant les milieux de culture, ces corps morbifiques augmentent ou diminuent.

Ce que l'expérimentateur apprend par l'inoculation, nous l'avons mis en évidence par la chimie, par cette pesée à la balance de précision. — Les oscillations des toxines ont été appréciées par celles de l'azote qui entre dans leur composition.

Le plus souvent, les suppressions de fonction sont passagères ; on réussit parfois à les rendre durables.

7. — **Abolition persistante de la fonction chromogène d'un microbe.** Soc. *Biol.*, 25 juin 1892.

J'ai pu, avec M. Phisalix, supprimer, à l'aide de la chaleur, la fonction chromogène du bacille pyocyanogène.

S'il est facile de la faire disparaître durant un temps peu prolongé, il est difficile, au contraire, de réaliser, pour longtemps, cette disparition ; nous avons cependant réussi à l'obtenir.

Au point de vue du transformisme, ce résultat ne laisse pas que d'être intéressant.

8. — **Action du bacille pyocyanogène sur la levûre de bière.** Soc. *Biol.*, janvier 1893.

Les propriétés des ferments figurés sont multiples. — Nous savons que le bacille pyocyanogène est pathogène ; nous savons qu'il est chromogène ; de nouvelles recherches nous ont appris, à M. d'Arsonval et à moi, que ce bacille influençait, dans des conditions toutes spéciales, la fermentation de la levûre de bière.

Il nous a, dès lors, paru intéressant de rechercher les liens qui pouvaient exister entre ces différentes fonctions.

9. — **Relations entre les fonctions pathogène, chromogène, anti-fermentative du bacille pyocyanogène.** Soc. *Biol.*, 4 mars 1893.

Dans une série d'expériences, j'ai établi, avec M. d'Arsonval, que ces fonctions n'étaient pas absolument parallèles.

Si le pouvoir anti-fermentatif est parfois en relation avec les qualités chromogènes, la virulence est sans rapport avec la faculté d'engendrer des pigments.

Je ne crois pas que l'on ait, avant nous, établi une analyse aussi détaillée des fonctions d'un microbe déterminé. — Ces données ont leur importance, car il est bon de savoir, si, l'un des caractères étant connu, on peut, oui ou non, en déduire les autres.

10. — Recherches sur les sécrétions, sur les fonctions microbiennes. — Propriétés multiples des toxines. *Acad. Sc.*, 6 avril et 19 mai 1891, en collaboration avec M. Arnaud.

Parmi les fonctions des microbes, celle de la nutrition a fait de notre part l'objet de longues recherches.

Dans plusieurs notes, nous avons rapporté quelques-unes des recherches poursuivies, pendant deux ans, par M. Arnaud et moi.

Nous avons étudié, non plus seulement les produits spécifiques, mais encore les produits ordinaires de la vie d'un microbe pathogène ; nous avons montré comment vivait ce microbe. — Il consomme de l'oxygène, fabrique de l'acide carbonique, des composés ammonia-

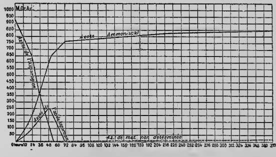


Fig. 2. — Courbe de l'azote dans une culture en évolution.

caux. Puis, près de ces corps ordinaires, engendrés en grande abondance, il en sécrète d'autres que l'expérience nous a prouvé être doués d'activités physiologiques multiples ; ces corps sont relativement en petite quantité. — Les uns sont solubles, les autres insolubles dans l'alcool ; il existe une *diastase*, dont nous avons mis en évidence l'existence ; cette *diastase* est fixée sur le protoplasma des microbes. Aussi, Buchner, qui ignorait sa présence, a-t-il peut-être conclu trop vite, en accordant à ce protoplasma ce qui pourrait bien appartenir à la diastase ; l'expérience de Wurtz sur l'adhérence intime, prolongée, de la papaïne et de la fibrine commande des réserves.

Nous pensons être les premiers à avoir fourni une étude chimique

détaillée, comportant plusieurs points nouveaux à l'époque de ce travail, tels que ceux que nous venons de rappeler.

Dans aucun traité de bactériologie on ne rencontre des renseignements aussi minutieux sur les transformations de la matière par un parasite pathogène, surtout sur les transformations vulgaires. Et cependant, ces notions sont importantes, puisque, en dehors de toute curiosité théorique, il est bon de savoir ce que font des substances mises à leur disposition des êtres appelés à se servir de notre propre organisme. — Voilà pourquoi nous donnons quelque extension à ce côté de la question. — Quand un germe puise son azote, son oxygène à l'extérieur, nos tissus s'intéressent peu à cette nutrition. — Il en va tout autrement, lorsque ces germes empruntent ces éléments à nos humeurs. La désorganisation, les détériorations, la concurrence vitale en sont la conséquence.

Quantités respectives des substances élaborées aux dépens de la matière azotée.

		Pour 100
Azote contenu dans les 5 gr. d'asparagine de 1 litre de culture (1)...................	0 gr., 933	
Azote éliminé à l'état d'ammoniaque par hydratation de l'asparagine sous l'influence de la diastase pyocyanique....................	0 gr., 4665	50,0
Azote éliminé à l'état d'ammoniaque par l'action vitale proprement dite du bacille sur l'acide aspartique, formé par la diastase..........	0 gr., 3835	41,1
Azote retrouvé dans le protoplasma des bacilles (le poids de ceux-ci étant de 0 gr., 410).....	0 gr., 0435	4,66
Azote entré dans les combinaisons organiques non encore déterminées...................	0 gr., 0385	4,04
Azote de la pyocyanine. Perte.............	0 gr., 0003	
	0 gr., 933	

Ajoutons que le bacille dédouble l'asparagine par hydratation au moyen de la diastase dont nous avons parlé. — En effet, si le liquide

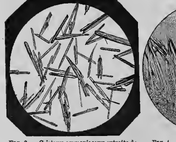
(1) Il est clair, que pour savoir exactement où l'on va, il faut, là, savoir d'où l'on part; dès lors, il est de nécessité absolue de connaître la composition exacte du bouillon.

Notre cellule, comme la cellule bactérienne, consomme de l'oxygène, émet de l'acide carbonique, de l'urée (ammoniaque pour le bacille); de plus, toujours comme le bacille, elle sécrète des doses minimes de leucomaïnes que l'alcool dissout, des diastases que l'alcool précipite, etc. — Le bacille vit à la façon d'un animal; il se reproduit à la manière d'un végétal.

de culture filtré à la bougie n'a presque pas d'action sur l'asparagine in vitro, les bacilles recueillis sur cette bougie, lavés, délayés dans une solution d'asparagine contenant du cbloroforme pour empêcher toute action vitale, dédoublent celle-ci suivant l'équation connue :

$$CO.AzH^2 - CH.AzH^2 - CH^2 - CO^2H + H^2O = CO^2AzH^4 - CH.AzH^2 - CH^2 - CO^2H.$$

On s'explique facilement pourquoi cette diastase reste fixée en majeure partie sur ls protoplasma microbien plutôt que de passer dans le liquide filtré, grâce aux belles expériences de Wurtz relativement à la fixation de la papaïne sur la fibrine. — Avec M. Gley, j'ai prouvé que la fraction de toxines insoluble dans l'alcool, seule, change le pouvoir sxcito-moteur de la moelle, tandis que cette fraction, comme



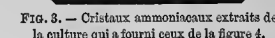


FIG. 3. — Cristaux ammoniacaux extraits de la culture qui a fourni ceux de la figure 4.



FIG. 4. — Cristaux de pyocyanine fabriqués par le bacille pyocyanique.

celle qui est soluble, influencent le cœur ; il existe donc là des principes physiologiques variés.

La séparation en trois extraits, les propriétés distinctes de ces trois extraits, prouvent la multiplicité des sécrétions. — Il y a mieux et plus. — Ds la même culture du même microbe nous retirons deux corps différents, non pas deux corps mal définis, mais deux corps cristallisés, fixés ; la figure 4 qui représente des cristaux pyocyaniques, la figure 3 qui montre des cristaux ammoniacaux, fournisssnt, par leur simple aspect, une solution irréprochable, inattaquable. Ce ne sont pas là, assurément, les éléments les plus intéressants ; mais, au point de vue du principe, la chose importe peu.

L'extrait volatil agit sur les vaso-moteurs. Il ne s'agit pas ici d'bypothèse ; il s'agit ds phénomènes qui, grâce aux appareils, s'inscrivsnt, et ne s'inscrivent que s'ils ont lieu ; ce n'est pas une tbéorie, c'est un fait qui s'impose.

Le second extrait cause de la fièvre, de la diarrhée, etc. ; il abaisse la résistance. *La chaleur diminue sa toxicité* (1). — Le troisième extrait a des qualités communes à ce second extrait et au premier ; il agit davantage sur le système nerveux ; il ne vaccine pas.

Aujourd'hui, on admet couramment qu'un germe peut engendrer des corps multiples. — Nous avons des premiers soutenu cette idée et contribué à l'établir.

Ces analyses montrent, dès ce moment, que la cellule bactérienne, comme la cellule de notre organisme, fabrique surtout des produits ordinaires. Nous produisons beaucoup d'urée et relativement des proportions infimes de matières extractives, de leucomaïnes.

11. — Production d'éléments protéiques dans un milieu initialement dépourvu d'albuminoïdes. *Soc. Biol.*, 4 juin 1892 (2).

Les proportions de ces corps oscillent suivant les milieux, suivant l'alimentation ; il se passe là ce qui se passe pour les bactéries, d'après nos recherches.

Nous avons prouvé que dans un milieu composé par nous, milieu ne renfermant au préalable aucune molécule albuminoïde, ce bacille créait des composés protéiques, attendu que, dès 1890, nous avons mis en évidence l'existence d'un principe diastasique, non par des considérations théoriques, mais en réalisant la transformation de l'asparagine, en la dédoublant, c'est-à-dire en apportant une preuve directe, manifeste.

PO^4KH^2 — 0,100.	$Mg\ SO^4 + 7\ Aq$ — 0,050.
$PO^4Na^2H + 12\ Aq$ — 0,100.	Asparagine cristallisée 5 gr.
CO^3KH — 0,134.	
$CaCl^2$ — 0,050.	

Eau q. s. pour un litre.

Ces questions fondamentales, reprises plus tard de divers côtés, ont reçu une solution conforme à ce que nous avions avancé.

La composition des milieux influence l'évolution des germes ; c'est ce que nous venons de voir. — C'est ce que démontre encore plus nettement la note suivante.

(1) Cette propriété de la chaleur, découverte par Gamaléïa et nous, a une importance que nous revendiquons hautement ; elle permet d'annuler les effets nuisibles, en conservant les utiles ; c'est ce qu'a réalisé, dans la suite, Carl Fränkel.

(2) Cette note constitue une réponse à un intéressant travail de M. Guinochet (*Soc. Biol.*, 28 mai 1892).

12. — **Évolution du bacille pyocyanogène en fonction des qualités nutritives des milieux.** Soc. *Biol.*, 23 décembre 1893 ; avec M. Dissard.

On cultive le bacille pyocyanogène dane des milieux contenant les premiers dee peptonee, les seconds du sucre, du glycogène, les troisièmee de l'urée, les quatrièmes de l'acide lactique, etc.

On reconnaît que la culture, trèe abondante dans le bouillon peptonisé, offre une végétation médiocre dans celui qui renferme du glycose, du glycogène, plus médiocre dans celui qui contient de l'urée, presque nulle là où se trouvent des acides.

Ces faits sont intéressants, d'autant plus que dans nos tissus, on rencontre ces corps, dans le foie, dane lee musclee par exemple. Or, je l'ai reconnu, avec M. Duclert, c'est dans cee muscles que ce bacille se développe le plus péniblement. — Ces expériences font comprendre pourquoi dans tel viscère un germe donné évolue, tandis qu'il n'évolue pas dans tel autre.

Nous avons appliqué ces méthodes de recherchee à d'autres parasites, en particulier à l'Oospora Guignardi.

13 ; 14. — **Oospora Guignardi. — Pourquoi ce parasite est peu pathogène ?** *Congrès de Rome*, avril 1894, avec M. Bouchard.

Ce parasite existe dans l'air, dane noe bronches. — Il ne détermine, en général, aucun désordre appréciable, à moine que l'on ne fasee pénétrer des cultures ou très anciennee, ou très abondantee.

Cultivé, comme le bacille du pus bleu, dane différents milieux, il préfère, à l'inverse de ce bacille, les bouillone sucrés, les hydrates de carbone, aux albuminoïdee : or chez l'homme lee premiers sont moine abondants que lee seconds.

A ne considérer que le point de vue alimentaire, ce parasite trouve, dane l'économie humaine, dee conditione d'infériorité vis-à-vie dee bactériee.

Nous avons établi, d'autre part, que la lenteur de sa pullulation, plue encore de eee eécrétions, que son peu de résistance aux agente physiques ou chimiques d'atténuation, constituaient, pour cet oospora, d'autree conditions d'infériorité.

15. — **Action des toxines snr l'évolntion des microbes.** Soc. *Biol.*, 18 juillet 1891 st *Arch. Physiol.*, 1891, en collaboration avec M. ls professeur Guignard.

Dans les milieux où pullulent les bactéries, des toxines apparaissent; il n'était pas sans intérêt de rechercher leurs effets sur le développement de ces bactéries.

Nos travaux prouvent que, dans le nombre des sécrétions d'un microbe, il en est qui sont défavorables au fonctionnement de cs microbc générateur comme à celui ds microbes différents, dans notre cas, à la bactéridie.

De même,nos propres cellules sont incommodées par leurs humeurs, comme dans l'urémis, ou par celles des autres organismes ; les accidents ds la transfusion, ceux qui suivent des injections de sérum d'un autre animal, etc., le démontrent.

Ces recherches font comprendre, dans uns certaine mesure, par quels moysns, au moins in vitro, le bacille pyocyanique triomphe de la bactérie , triomphe qui peut s'opérer dans le corps ds l'animal, suivant la découverte ds M. Bouchard. — Leur portés va plus loin. — Elles expliquent, pour une part, pourquoi prend fin l'évolution d'une bactérie; les toxines empêchantes interviennent, inhibent cette évolution.

16. — **Atténuation de la bactéridie par des principes microbiens fabriqnés dans le corps de l'animal.** Soc. *Biol.*, 11 mars 1892, avec M. Courmont.

Nous venons de voir que les toxines affaiblissent les germes. — Dans cette note (16) nous établissons que le sang des sujets infectés, que leur sérum, en font autant. — Nous montrons que ce résultat est dû, en partie, à l'existsnce, dans cette humeur, de toxines sécrétées par le microbe inoculé.

En somme, c'est l'expérience précédente (15), pour une part au moins, réalisée dans l'animal et non in vitro.

RÉSUMÉ. — Ce chapitrs, on le voit, fait connaître toute une série de notions relatives à la forme, aux fonctions, aux sécrétions, aux atténuations, aux modifications que peut offrir un microbe ; ces notions ont trait à la biologie, à l'histoire naturelle de ce microbe.

CHAPITRE II.

BACTÉRIOLOGIE GÉNÉRALE.

ÉTIOLOGIE DE L'INFECTION. — PATHOGÉNIE DES CAUSES.

Le microbe étudié en lui-même, une fois connu, peut être mis en contact avec l'organisme.

S'il est ou très virulent ou très abondant, il triomphera. — A l'aide du virus pyocyanique, le professeur Bouchard a mis en évidence l'influence des doses, non plus seulement, comme on l'avait fait, au point de vue de la production du mal, mais encore au point de vue de la genèse de chacun des symptômes pris en particulier.

Ordinairement, les agents pathogènes ne parviennent à réaliser la maladie que dans des organismes débilités, dans ceux qui ont subi l'influence de causes secondes variées.

On avait pu croire, au début des études de bactériologie, que ces causes étaient inutiles, qu'elles constituaient des notions vieillies, usées : il n'en est rien.

Je crois avoir contribué, après M. Bouchard, qui de suite a mis les choses au point, à restaurer l'ancienne tradition, à empêcher toute exagération, à éviter bien des erreurs.

17. — **Influence du surmenage sur l'infection.** *Soc. Biol.*, 1er avril 1890, avec M. Roger.

Les rats sont assez réfractaires au charbon symptomatique. — J'ai réussi à leur inoculer ce virus en les obligeant à parcourir de longues distances, à marcher en suivant la circonférence d'une roue mise en mouvement par un moteur.

Dans ces conditions, l'alcalinité des humeurs fléchit; les activités phagocytaires diminuent.

On a, dans ces constatations, une des explications propres à faire comprendre le rôle joué par le surmenage dans l'éclosion des maladies.

La mise en jeu de cette cause m'a également permis de rendre virulentes des bactéridies charbonneuses très atténuées, qui, chez des sujets sains, ne provoquaient aucun désordre.

18. — **Influence du froid, de divers agents, sur l'infection.** *Maladie pyocyanique*, 1889.

Je suis arrivé à des résultats analogues en refroidissant des animaux, en leur faisant respirer des vapeurs nocives, en les intoxiquant, soit avec des poisons venus de l'extérieur, comme l'alcool, les sels de mercure, soit avec des substances qui peuvent être engendrées par la vie de nos propres cellules, l'acide lactique, par exemple, soit encore avec des toxines microbiennes.

J'ai pu, de la sorte, mettre en évidence la réalité de l'action des agents physiques, des variations de température, aussi bien que celle des empoisonnements par des corps gazeux ou liquides.

19. — **Influence des gaz délétères sur le développement de l'infection.** *Acad. Sc.*, sept. 1892.

On accuse, à chaque instant, l'encombrement, les émanations des égouts, des fosses d'aisances, de causer des maladies virulentes ou plutôt de les occasionner.

J'ai soumis ces idées au contrôle de l'expérimentation. — Avec M. Roger, j'ai démontré la réalité de cette opinion.

Plus tard, reprenant ces recherches, je me suis assuré que ces corps agissaient, en partie, en influençant les vaso-moteurs, en empêchant la diapédèse, la sortie des phagocytes ou celle des humeurs bactéricides, par conséquent en faisant fléchir les défenses de l'économie.

20. — **Mécanisme de l'influence des snbstances toxiques sur l'infection.** *Acad. Sc.*, 30 juillet 1894.

J'ai réussi à saisir l'un des mécanismes des interventions de ces causes secondes.

J'ai vu, avec M. Duclert (comptes rendus de l'Acad. des Sc., 30 juillet 1894) que, dans ces conditions, chez ces animaux empoisonnés, la gravité du mal tenait non à une augmentation d'activité des microbes mais à un accroissement de nombre. Or, on sait que, pour les virus, la quantité importe. — M. Bouchard a placé ce fait en lumière, en se servant du bacille pyocyanique.

J'ai même reconnu que cet accroissement de nombre dépendait de

l'affaiblissement des cellules chargées de la défense. Ces cellules phagocytaires, altérées par les poisons introduits, fonctionnent moins énergiquement; elles détruisent moins de germes, surtout dans les instants qui suivent l'inoculation. — M. Bouchard avait vu ces faits, en injectant les toxines.

Dès lors, puisque les générateurs sont plus abondants, on comprend pourquoi les engendrés le sont aussi.

21. — **Influence des lésions sur la répartition des germes.** *Soc. Biol.*, 1894, *Traité Méd.*, et inédit.

J'ai également prouvé, avec M. Duclert, que les lésions, les déchirures des tissus, du foie, des reins. etc., favorisent l'action des virus, en agissant surtout sur l'élément quantité.

22. — **Influence des lésions du système nerveux sur l'infection.** *Soc. Biol.*, 9 mars 1889.

J'ai établi, expérimentalement, l'influence de différentes autres causes secondes propres à agir sur le développement des maladies infectieuses.

J'ai prouvé, avec M. Rüffer, que les détériorations préalables de divers organes, de divers systèmes, en particulier celles du système nerveux, hâtent ce développement.

Par son pouvoir trophique, par ses propriétés vaso-motrices, ce système nerveux commande aux humeurs, aux plasmas; il leur imprime une série de modifications. — Nul n'ignore que modifier ces éléments revient à modifier les milieux au sein desquels les agents pathogènes évoluent.

Or, tout changement apporté dans un bouillon de culture fait varier et la pullulation et le fonctionnement des espèces qui vivent dans ce bouillon.

Confirmées par Helman, Roger, Frenkel, etc., ces notions sont aujourd'hui classiques. — Elles éclairent singulièrement la part à réserver aux troubles cérébraux dans la pathologie humaine.

23; 24. — **Corps thyroïde et infection.** *Rev. génér. des Sc.*, juillet 1893.

J'ai, dans cet ordre d'idées, montré, avec M. Gley, la prédisposition des sujets privés de corps thyroïde.

Ces sujets, en raison des fonctions physiologiques de cet organe, se trouvent dans la situation des êtres intoxiqués.

25. — **Influence des modifications locales, viscérales; des modifications générales du terrain; des processns infectieux, sur l'éclosion des maladies infectieuses.** Soc. *Biol.*, 1889-1894; *Mal. pyocyaniqus*, 1889, et *Traité Méd.*

La clinique apprend que les affections des viscères ou de l'économie prise dans son ensemble favorisent l'infection.

Je me suis efforcé, non sans succès, de reproduire expérimentalemsnt les désordres qui éclatent, lorsque l'un des organes, le rein, ls foie, etc. est compromis ; lorsque l'état général, dans le cas ds diathèse, de diabéte par exemple, est atteint ; lorsqu'uns infection a déjà débilité l'économie. (Voir paragr. 138 *bis*.)

J'ai ainsi établi, et cela à une époque où ces notions étaient devenues obscures, qu'il convenait de ne pas faire table rass des idéss traditionnelles.

RÉSUMÉ. — Après avoir prouvé qu'en matière d'étiologie les causes secondes, sn déprimant le terrain, aident singulièrement à l'évolution des microphytes, je me suis attaqué aux modifications imposées par ces causes à ces microphytes.

Ces microphytes viennent du dedans ou du dehors ; quelle que soit leur origine, ils n'échappent pas à l'influence d'uns série d'agents.

Il sst clair que, si ces agents ou l'un d'eux a affaibli ces microphytes, le succés de l'infection se trouve compromis ; mais, l'inverse a lieu, quand cette influence a abouti à l'exaltation de ces parasites ou à la débilitation du terrain.

J'ai passé en revue ces divers agents, en particulier ceux ds l'atmosphère.

26. — **Action de l'électricité sur les microbes.** Soc. *Biol.*, 6 mai et 15 juillet 1893, avec M. d'Arsonval (1).

27. — **Pression et microbes.** Soc. *Biol.*, 20 mai 1893.

28-29. — **Action des températures extrêmes. — Action de l'ozone; — du mouvement; — de l'oxygène; — de la lumière; — de la sécheresse; — de l'humidité, etc.** *Arch. de Phys.*, octobre et décembre 1893, janvier 1894.

J'ai, dans uns série de recberches, montré, après d'autres auteurs, que ces agents atténuaient les bactéries.

Cs qus j'ai pu faire ds nouveau, avec M. d'Arsonval, c'sst de disséquer, sn quelque sorts, avec plus de précision qu'on ns l'avait réalisé antérisursment, ces influences diverses.

(1) Je dois à l'obligeance de M. d'Arsonval la réalisation d'une série d'expériences ; je lui dois beaucoup d'autres choses.

J'ai vu, par exemple, grâce à la mobilité, à la contingence des propriétés pigmentaires du bacille du pus bleu, que l'ozone, que des agents, qui passaient pour être dépourvus d'effet, modifiaient en premier lieu les sécrétions, en second lieu la pullulation, en troisième lieu la nutrition, en quatrième lieu la vie elle-même.

Ce qui nous appartient, dans ces questions, c'est d'avoir mis en évidence la puissance de l'électricité, intervenant en dehors de tout mécanisme chimique ou thermique, par les courants à haute ou à basse fréquence.

Ce qui nous appartient, c'est d'avoir signalé l'insuffisance (*Sem. méd.*, 30 mai, 1894) de la pression utilisée sans le secours d'un gaz antiseptique.

Ce qui nous appartient, c'est d'avoir précisé, avec Downes Blunt et d'autres, dans quelle région du spectre, la région voisine du violet, s'effectuaient ces modifications, etc.

Laissez pénétrer la lumière, agent capital; ouvrez au soleil portes et fenêtres. — A ces conseils conduisent nos expériences.

Or, ces agents atmosphériques, capables d'impressionner la cellule bactérienne, impressionnent aussi la cellule de l'économie. — D'autre part, comme le caractère de gravité ou de bénignité de l'infection dépend des conditions dans lesquelles se trouvent respectivement ces deux cellules, au moment de leur conflit, nous avons assis sur ces données l'explication des effets attribués au *génie épidémique*, aux *climats*, aux *altitudes*, etc. (*Voir traité de médecine Charcot-Bouchard, Ier volume, IIe chapitre.*)

A ces questions d'étiologie, à ce problème des causes secondes, se relie l'étude de *la contagion*, des *véhicules de diffusion des germes*, des *moyens de transport des agents pathogènes*, etc.

A ces études, j'ai consacré une série de recherches.

30. — **La contagion expérimentale.** Soc. *d'hygiène*, 1885.

J'étudie, dans ce travail, le rôle de l'eau, du sol, de l'air. — J'établis expérimentalement, à une époque où les données de laboratoire sur ces sujets étaient rares, comment le vent, en léchant les surfaces humides ou les terres poussiéreuses, peut entraîner des germes.

C'est le cas des courants d'air passant au contact de marais plus ou moins desséchés, balayant les trottoirs, les conduites de fosses d'aisance, d'égouts, etc.

31; 32. — **La contagion expérimentale. — Transport des virus par des animaux.** Soc. *Biol.*, 5 novembre 1892.

Après cette étude de la contagion par des agents non vivants, j'ai pris en considération le rôle des êtres organisés (vers, mouches, etc.); j'ai montré comment ils servaient de vecteurs pour les virus.

Ces recherches, comme celles qui suivent, mettent en évidence les processus de contagiosité.

33. — **Infection chez les Poissons.** Soc. *Biol.*, 25 mars, Soc. *Biol.*, 11 novembre 1893.

J'ai constaté que les pyogènes de l'homme créaient, chez les poissons, des épidémies meurtrières.

Cette constatation, en établissant la diffusion des habitats des agents pathogènes ayant action sur nous, montre la multiplicité des moyens, des procédés de contagion.

J'ai poursuivi ces études, en reconnaissant, avec le professeur Cadiot, que les lésions des grands animaux domestiques avaient, habituellement, pour agents nos propres parasites, les plus vulgaires; dans la leucocythémie, nous avons toujours décelé l'aureus ou l'albus.

34. — **Classifications des humeurs, des tissus des tuberculeux, suivant le degré de virulence.** *Rev. méd.*, 1885, avec M. Karth. — **Habitats des bactéries dans les tissus.** Soc. *Biol.*, 18 juin 1892.

Ce qu'il importe de savoir, à certains points de vue, c'est le degré de contagiosité des humeurs, des tissus des sujets contaminés. On a exagéré tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre. — Je me suis efforcé de montrer où se trouvait la vérité.

Nous soutenons, après avoir fait un bon nombre d'expériences, que la généralisation du bacille, à l'état durable, est rare; le sang, en dehors des périodes agoniques, est ordinairement stérile. — Une humeur n'est virulente, sauf exception, que si elle provient d'un viscère attaqué; le sperme, dans la tuberculose du testicule; l'urine, dans celle du rein, de la vessie; le lait, dans celle du sein, etc. L'air expiré est stérile; cette donnée, confirmée de divers côtés, est aujourd'hui classique. — La souillure notable du sang joue ici un rôle considérable; infecté, il porte le virus aux divers émonctoires.

Il est juste de rappeler que les notions de cet ordre, établies en 1885, avant nos recherches, étaient plus que rudimentaires.

35. — Mécanisme des conditions favorisant le passage des germes au travers du placenta. — Hérédité de la graine. *Soc. Biol.*, 11 juin 1894, avec M. Duclert.

Au lieu de procéder d'animaux quelconques, les microphytes dérivent parfois de sujets de même espèce ; on est en présence de la contagion directe, immédiate, de celle, par exemple, qui résulte de la transmission des germes au travers du placenta.

Nous avons montré les premiers que les poisons du dehors ou du dedans, aussi bien que les toxines, rendaient le passage placentaire assez fréquent.

Poussant plus loin la question, nous avons fourni l'explication de ces accidents.

Ces poisons altèrent les tissus, détériorent le filtre. — Ces poisons, principes vaso-moteurs, changent les conditions de vitesse ou de pression, changements propres à actionner cette filtration. — Ces poisons, en s'opposant à la phagocytose, font que les parasites, devenus plus nombreux, altèrent plus aisément les éléments anatomiques.

36. — Des conditions de l'hérédité. *Archiv. Phys.*, 1893.

Ces études nous ont amené à étudier l'hérédité en elle-même, puis à considérer la transmission de l'immunité après avoir envisagé celle des maladies. — Nous avons vu que si les deux générateurs sont vaccinés, que si la mère seule est immunisée, les petits sont parfois réfractaires. — Le fait est absolument rare, inouï, lorsque le père uniquement est résistant ; nous estimons cependant avoir établi sa possibilité.

37-38-39. — L'hérédité propriété cellulaire. — Hérédité du terrain. *Soc. Biol.*, 1892. — *Rev. génér. des sciences*, 1893. — *Acad. Sc.*, 6 novembre 1893, avec M. Gley.

On a souvent formulé cette pensée, à savoir que l'hérédité est une propriété de la cellule. — J'ai voulu en donner une démonstration concrète, positive, précise, de façon à faire rentrer cette notion dans le domaine des faits acquis, desideratum qui n'était pas encore complètement réalisé.

J'ai vacciné des animaux, à l'aide de produits solubles. — J'ai constaté, chez ces animaux, et l'état bactéricide et la phagocytose. — J'ai reconnu chez des rejetons ce même état, cette même phagocytose. — Il y a donc eu hérédité, passage de ces deux attributs, fondement de l'immunité.

Or, on sait que les corps bactéricides sont fabriqués par les cellules. Donc, ici, l'hérédité a consisté en ce que les cellules des rejetons ont tenu, de celles des ascendants, ces qualités de sécrétion comme ces activités phagocytaires. — Ces notions éclairent la question d'hérédité du terrain, question si importante en étiologie générale.

Du même coup l'hérédité comme l'immunité ont été mises au rang, d'une manière indubitable, des propriétés cellulaires, suivant l'opinion formulée par M. Bouchard, puis par Grawitz.

40. — **Influence des portes d'entrée sur l'infection.** *Soc. Biol.*, 10 juin 1893.

Entre le microbe et le terrain, la porte d'entrée constitue une sorte d'intermédiaire.

J'ai été le premier à vérifier (*Acad. Sc.*, 24 octobre 1887) les faits avancés par l'École de Lyon, à savoir que, si tel agent, placé dans le sang ou sous la peau, vaccine, cet agent amène la mort, si on l'introduit sous la peau ou dans le sang.

Ce qui m'appartient, c'est d'avoir mis en évidence la gravité des inoculations sous-méningées, notion entrevue par M. Chauveau, puis par Martinotti. — Un globule blanc, en déposant des microphytes dans ces espaces, peut, aussi bien que le traumatisme, réaliser ces inoculations.

41. — **Influence de la porte d'entrée sur la marche de la tuberculose.** *Arch. méd.*, 1885. *Revue de Schachmann.*

42. — **Procédés capables d'augmenter la résistance à l'infection.** *Acad. Sc.*, 24 octobre 1887.

Pour les maladies à forme subaiguë, ces influences sont manifestes. L'histoire de la tuberculose le prouve.

Ce que je revendique, à propos de cette question, c'est d'avoir établi que ce qui est vrai, pour un virus vivant, est vrai pour un virus mort, pour les toxines.

Introduisez les toxines pyocyaniques dans le tube digestif : rien ne se produit. — Injectez-les dans le sang : des désordres intenses, une entérite marquée se développent. — *Maladie pyocyanique*, 1889.

43. — **Cultures comparées dans les divers tissus.** Inédit, 1894.

Dans une série de recherches, poursuivies avec M. Duclert, j'ai vu que le bacille pyocyanique poussait plus ou moins abondamment

suivant qu'on le cultivait dans le tissu hépatique, rénal, splénique, pulmonaire, cérébral, musculaire, dans le sérum, dans la lymphs, etc.

En somme, ces expérisnces montrent jusqu'à l'évidence que l'économie est formée d'une série de milieux distincts juxtaposés.

Le développement des bactéries est plus ou moins facile, plus ou moins rapide ; cette facilité, cette rapidité dépendsnt du viscère dans lequel on a déposé les microphytes.

C'est ainsi que le foie, la rate fournissent des cultures beaucoup plus riches que le poumon et surtout le muscle.

RÉSUMÉ. — Les causes secondes.

Telles sont les principales notions étiologiques que mes expériences sur le virus pyocyanique ont mises en lumière.

Montrer la part qui, dans la genèse des infections, revient aux causes secondes, à la fatigue, au surmenage, au froid, agents, M. Bouchard l'a établi en se servant du bacille du pus blsu, propres à favoriser le passags dss germes dans le sang; montrer la part qui appartient aux lésions des tissus, des appareils, des viscères, à la porte d'entrée, comme aussi à des factsurs plus importants, à la qualité, à la quantité du virus, quantité dont le microbe pyocyanique met en évidence l'importance, c'est introduire, dans la science, des notions d'un intérêt et théorique et pratique.

Ces notions conduiront à éviter ces causes ; ellss conduiront, si on n'a pu réussir à échapper à leur action, à tenter d'en combattre les conséquences, attendu que nos recherches nous ont amené à placer en vedetts non seulement la réalité de ces facteurs, mais le mécanisme de lsur intervention, affaiblissement de la phagocytose, de l'état bactéricids, stc.

Ces notions, d'autrs part, nous ont appris que, grâce à ces causes, le microbe, alors même qu'il manque ds virulence, de nombre, alors même qu'il pénètre dans une région psu favorable, ls microbe pourra créer la maladie. Or, la maladie se composs de symptômes, de lésions. — Voyons comment sont réalisés les uns et lss autres.

CHAPITRE III.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DE L'INFECTION

REPRODUCTION DES PRINCIPAUX SYMPTOMES DE L'INFECTION. — ROLE DES TOXINES. — MÉCANISME DE LA PRODUCTION DE CES SYMPTOMES.

On se contente trop souvent de dire que les bactéries créent la maladie en se servant de leurs toxines. — On injecte des cultures chauffées ou filtrées ; on tue l'animal ; on croit avoir tout démontré.

Mais, entre la santé et la mort il existe une foule d'états intermédiaires. Une affection morbide se compose de symptômes, de lésions de différents degrés, de troubles thermiques, digestifs, circulatoires, respiratoires, rénaux, nerveux, cutanés, glandulaires, sécrétoires, humoraux, etc.

Il faut établir par quels procédés les germes engendrent les uns et les autres.

Pour expliquer les désordres causés par les microbes, on a dit que ces microbes faisaient des embolies capillaires. Ces embolies parfois existent; je les ai constatées (1). Mais le plus souvent, elles font défaut; les bactéries n'habitent pas le sang; elles n'y séjournent en abondance que dans des cas rares, en dehors, pourtant, de l'agonie, des périodes terminales.

On a invoqué la consommation de l'oxygène. — Toutefois, l'analyse n'a pas justifié cette manière de voir (2). — Du reste, cette théorie ne saurait s'étendre aux anaérobies.

Alors est née l'hypothèse de l'action par les produits solubles. — Il fallait la démontrer.

Chez les poules sévit une septicémie désignée sous le nom de choléra, le choléra des poules. Les volatiles atteints de ce mal, entre autres phénomènes, présentent de la somnolence. — Or, en injectant à des sujets de cette espèce des cultures stérilisées dans lesquelles avait pullulé l'agent générateur de cette septicémie, Pasteur a fait naître

(1) Voir paragr. 70 à 74.
(2) Voir paragr. 66 et 67.

cette somnolence, prouvant par là que ce symptôme était la conséquence de la mise en jeu d'une substance chimique (3 mai 1880).

A vrai dire, sous l'influence de mille circonstances, ces poules offrent un aspect comparable ; cette manière d'être constitue chez elles un état fréquent, banal ; c'est là ce qui a été objecté.

D'autre part, en introduisant sous leur peau, à l'exemple de M. Bouchard, des volumes suffisants de bouillon pur, on détermine une tendance marquée au sommeil. Ce bouillon pur pouvait donc posséder par lui-même, avant que le microbe ait déversé dans son sein ses produits, cette matière dormitive.

On avait aussi, il est vrai, fait apparaître des convulsions, à l'aide des cultures stérilisées du streptocoque de l'érysipèle ; mais, ces convulsions ne caractérisent nullement cet érysipèle ; on pourrait en dire autant pour le tétanos, la fièvre typhoïde, etc. ; les substances injectées étaient d'ailleurs impures. — Les démonstrations n'étaient donc pas inattaquables ; la théorie manquait de bases suffisamment solides.

44. — **Paralysie expérimentale par les produits solubles des cultures. — Toxines sécrétées dans l'organisme.** *Acad. Sc.*, octobre 1887. *Soc. Biol.*, 3 mars 1888.

Les choses en étaient là, lorsque j'ai fait apparaître, chez le lapin, à la faveur des toxines pyocyaniques, une paralysie du train postérieur, paralysie spasmodique, s'accompagnant d'un faible degré d'hyperesthésie, d'une insuffisance marquée des sphincters, de troubles trophiques articulaires, troubles si fréquents, qu'on a pu supposer qu'ils engendraient cette paralysie par voie réflexe.

Or, ce syndrome tout à fait spécial, qui se développe sous l'influence de la pénétration de ces toxines pyocyaniques, ce syndrome si défini, si net, si précis, qu'il permet, presqu'à lui seul, de faire le diagnostic de l'affection, ce syndrome se réalise également lorsqu'on inocule le bacille générateur de ces toxines pyocyaniques. — Il ne survient pas si l'on fait pénétrer du bouillon pur, dans lequel ce bacille n'a jamais vécu.

J'ai complété cette démonstration en provoquant, à l'aide de ces mêmes toxines, les différents autres symptômes, les diverses autres lésions, que crée l'inoculation de ce bacille, à savoir la fièvre, la diarrhée, l'albuminurie, l'entérite, des altérations rénales, des hémorrhagies, etc.

Dès lors, il a été établi que les infiniment petits engendraient la maladie par voie d'intoxication, en troublant le jeu des appareils, en modifiant la structure des tissus, à l'aide de leurs sécrétions (1).

(1) Depuis ces démonstrations la question fondamentale n'a plus été discutée ; dans l'année qui a suivi, les expériences confirmatives ont dépassé en nombre les tentatives faites, à partir de 1880, en vue d'éclairer cet important débat.

Une seule objection pouvait, à la rigueur, être formulée. — Comme on sait que les produits des ferments figurés varient avec les milieux dans lesquels évoluent ces ferments, il était permis de se demander si, dans le corps de l'animal, ce bacille du pus bleu fabriquerait ce qu'il fabrique dans les cultures inertes. Cette question n'avait jamais été résolue, n'ayant jamais été posée.

La solution a été fournie par l'étude de cette même maladie pyocyanique.

En premier lieu, le professeur Bouchard, en injectant les urines des animaux inoculés à l'aide du microbe qui cause cette affection, a pu créer l'immunité, la résistance à ce microbe, immunité, résistance, qui se développent aussi, quand on introduit les cultures stérilisées faites in vitro ; il a pu, en outre, toujours en injectant ces urines, donner naissance à cette paralysie spasmodique, si caractéristique, que j'avais déterminée à la faveur des produits extraits des bouillons où avait vécu l'agent pathogène.

45. — **Vaccination par le sang des animaux infectés.** *Mal. pyocy.*, 1888.

En me servant, après stérilisation, non plus du contenu vésical, mais du sang des lapins contaminés par le germe vivant, j'ai reproduit, avec M. Rüffer, et cette immunité et les symptômes qui suivent l'inoculation; dans une expérience analogue, Raynaud n'avait pas stérilisé.

Ces expériences ont achevé de résoudre le problème précédent (paragr. 44) ; elles ont appris que, dans l'organisme aussi bien que dans les milieux inertes, les bactéries sécrètent des poisons capables de créer des lésions, des phénomènes apparents morbides ou la résistance.

Dès lors, il a été universellement admis que, pour faire naître la maladie, les microbes se servent de ces poisons issus de leur fonctionnement.

Les confirmations sont venues rapidement et de tous les côtés. — Roux et Yersin, en particulier, ont pu faire apparaître, en injectant l'urine des animaux ou des enfants frappés de diphtérie, la paralysie que développe l'inoculation du bacille pathogène de cette affection.

46. — **Substances pyrétogènes d'origine microbienne.** *Soc. Biol.*, 26 janvier 1889, avec M. Rüffer.

Parmi les principaux symptômes de la maladie pyocyanique figurent la fièvre, l'albuminurie, les troubles intestinaux, les désordres cardiaques, les perturbations nerveuses, les hémorrhagies, etc., etc. J'ai reproduit ces accidents, soit en inoculant le bacille du pus bleu,

soit en injectant ses toxines. — Pour la plupart, j'ai pénétré dans leur mécanisme intime.

Otto Weber, Chauveau avaient élevé la températurs en injectant des liquides putrides. Mais ces liquides contenaient des extraits de tissus ; or, ces extraits sont thermogènes ; on ne pouvait savoir si cette élévation était due aux toxines, d'ailleurs impures, ou à ces extraits.

Avec des substances retirées d'une culture pure, j'ai produit des élévations thermiques ; ce fait, souvent confirmé, a résolu le débat.

47. — **Action des toxines sur la température ; toxines antagonistes.** *Archiv. de phys.*, janvier 1894.

J'ai montré que des substances bactériennes agissaient sur les sources intimes de la chaleur, le plus souvent pour les abaisser ; personne avant nous, je crois, n'avait réalisé cette expérience.

Toutefois, si on filtre les liquides pyocyaniques sur du charbon, si on les décolore, on obtient un produit qui élève la courbe calorimétrique. — Ces résultats indiquent qu'à ce point de vue de la calorimétrie il existe, dans ces toxines, des principes antagonistes. — Les injections offrent, du reste, à cet égard, les plus grandes variétés.

En tout cas, la décoloration modifie les toxines comme elle modifie les humeurs de l'économie.

48. — **Variations respiratoires dues aux toxines.** *Sem. méd.*, 2 mai 1894, avec M. Le Noir. (Propriétés physiologiques des Toxines.)

Le plus ordinairement, on se borne, en fait de fièvre, à envisager les oscillations thermiques, oscillations qui ne sont que l'un des éléments de cette fièvre. — J'ai tenté avec succès de réaliser différents changements que l'état fébrile engendre habituellement.

J'ai fait voir, par exemple, que l'oxygène absorbé, que CO^2 exhalé augmentent, quand on injecte certaines toxines ; c'est là une analogie de plus avec l'état pyrétique.

49. — **Variations urinaires provoquées par les sécrétions microbiennes,** avec M. Chevallier. *Soc. Biol.*, 18 février 1893. (Humeurs et sécrétions dans l'infection.)

Sous l'influence de ces sécrétions, l'acide phosphorique, l'urée augmentent ; les chlorures fléchissent. — On réalise ce que fait la fièvre chez l'homme ; on montre ainsi le processus toxique de ces changements.

50. — **Variations des sécrétions. — Sécrétions glandulaires.** *Sem. méd.*, 2 mai 1894. (Propriétés physiologiques des Toxines.)

51. — **Altérations des humeurs, des sécrétions, dans l'infection expérimentale.** *Soc. Biol.*, 18 février 1893.

La bile diminue sous l'action des produits solubles, de même l'oxygène, le sucre du sang. — L'alcalinité des plasmas s'abaisse très légèrement. — Les milieux changent.
On doit ces notions expérimentales au virus pyocyanique.

52. — **Albuminurie.** *Maladie pyocyanique*, G. Steinheil, éditeur, 1889, et *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, vol. I, chap. V.

J'ai expliqué cette albuminurie par les lésions rénales dues aux germes ou aux toxines qui traversent ces organes urinaires, par les qualités vaso-motrices de ces toxines, qualités qui, découvertes par M. Bouchard, par Gley et moi, sont capables de changer et la vitesse et la pression ; j'ai aussi invoqué les altérations humorales. — Toutes ces conditions sont capables d'influencer l'osmose, la filtration, de créer cette albuminurie ; Runeberg, Max Hermann, Overbeck, etc., l'ont établi, surtout en ce qui concerne les conditions physiques de la circulation.

53. — **Diarrhée. — Flux intestinaux.** *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, vol. I, chap. V.

Les toxines produisent ces accidents, en s'éliminant au travers de l'intestin, en passant du sang dans le canal alimentaire. — J'ai mis en évidence ce mécanisme qui, depuis lors, a été généralisé par Sanarelli, Denys, von den Bergh, etc. ; il n'exclut pas, d'ailleurs, les effets irritatifs directs ou vaso-moteurs.

54. — **Perturbations nerveuses.** *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, id.

Rien n'est plus facile que de déterminer des convulsions, en poussant dans les vaisseaux les produits du bacille du pus bleu ; on fait apparaître les divers troubles cérébraux ou médullaires des pyrexies.
Des effets plus nombreux, plus précis, sont aisés à observer, au point de vue moteur, sensitif, etc.

55. — **Les toxines modifient les réflexes.** *Soc. Biol.*, 25 novembrs 1893.
(Voir Différences dans les actions des Toxines.)

Dès 1888, à l'époque où je réunissais des documents pour écrire mon livre sur la maladie pyocyanique, j'ai reconnu, avec M. Gley, que le pouvoir excito-moteur de la moelle était modifié.

Plus tard, j'ai vu, avec plus de netteté, que les parties de ces toxines qui sont insolubles dans l'alcool affaiblissent la contraction musculaire, la puissance excito-motrice directe ou indirecte, etc. — J'ai enregistré ces phénomènes connus en clinique.

56. — **Propriétés vaso-motrices des toxines.** *Soc. Biol.*, 26 juillst 1890, et *Congrès ds Berlin*, août 1890.

57. — **Troubles circulatoires engendrés par les toxines.** *Acad. Sc.*, 19 juin 1893.

Les expériences que j'indique, en mettant en évidence des attributs des toxines que l'on ns connaissait pas, en plaçant en lumière leurs actions sur les capillaires, sur la pression, sur les centres, sur la fibre cardiaque, ont permis de comprendre les accélérations du pouls, les arythmies, les pauses diastoliques, les faiblesses systoliques, les congestions, les œdèmes, les anémies locales, etc., accidents fréquents au cours des infections.

58. — **Hémorrhagies.** *Maladie pyocyanique*, Paris, 1889.

L'inoculation du bacille pyocyanique provoque, dans les formes aiguës de la maladie principalement, l'apparition d'hémorrhagies. — Cette donnée est assez en accord avsc cs qui a lieu dans la pathologis humaine, dans les fièvres éruptives graves, particulièrement au cours de la variole. — Non seulement nous avons reproduit chez l'animal ce qui se passe chez l'homme, mais nous avons établi, le premier, la part qui, dans la pathogénie de ces accidents, revient aux toxines. — De plus, contrairement à l'opinion de Hlava, nous avons soutenu, avant tout autre, qu'un agent pathogène pouvait, à un moment voulu, devenir hémorrhagipare. — Cette opinion, confirmée par divers auteurs, par Martin de Gimard, Claisse, Le Gendre, etc., est aujourd'hui classique.

59. — **Formes hémorrhagiques de l'infection expérimentale. — Formes diffuses. — Formes localisées. — Reproduction des types cliniques.** *Soc. Biol.*, 15 juillet 1893.

Dans ces formes hémorrhagiques, on observe des localisations du côté des viscères ou du côté de la peau ; le revêtement externe est quelquefois parsemé de taches sanguines plus ou moins abondantes. — J'ai pu, chez l'anguille, chez un animal dépourvu de poils, faire naître un vrai purpura.

RÉSUMÉ. — MÉCANISME DES SYMPTOMES.

J'ai donc réussi à reproduire les désordres fébriles, respiratoires, urinaires, digestifs, nerveux, circulatoires, cutanés, etc., etc., qui caractérisent, en général, l'infection.

Je ne me suis pas borné à faire succomber l'animal ; j'ai fait apparaître chez lui, un à un, les phénomènes réputés de nature infectieuse. J'ai décelé leur mécanisme ; j'ai mis en lumière leur pathogénie.

Nulle part, je n'ai trouvé des expériences, qui, conduites systématiquement, analysent, d'une façon aussi détaillée, les processus pathogéniques de symptomatologie expérimentale.

Ces études enrichissent nos connaissances théoriques. D'autre part, n'étant pas de ceux qui croient que la médecine est une sorte d'art de divination, j'estime qu'il vaut mieux savoir pourquoi et comment un phénomène se réalise, quand on veut s'opposer à cette réalisation ; c'est là un des motifs de ces recherches de pathogénie.

CHAPITRE IV.

BACTÉRIOLOGIE GÉNÉRALE. PATHOLOGIE GÉNÉRALE.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DE L'INFECTION. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'INFECTION. MÉCANISME DES LÉSIONS.

Dans une maladie, à côté des symptômes, on observe les lésions ; on rencontre les désordres anatomiques, l'anatomie, l'histologie pathologiques, à côté des perturbations fonctionnelles, à côté de la symptomatologie, de la physiologie pathologiques.

Les microbes font la maladie ; ils font donc et ces symptômes et ces lésions.

Pour ces symptômes, je les ai reproduits dans leurs principaux types. — Je ne crois pas, je l'ai dit, qu'il existe une seule maladie, dont les troubles morbides aient été analysés avec plus de détails, dont la pathogénie, au point de vue de ces troubles, ait été plus fouillée. — Par le temps, par la peine que ces travaux m'ont coûté, ils forment peut-être la partie la plus essentielle de mes essais.

J'ai poursuivi mes recherches, en appliquant à l'étude du mécanisme des altérations des solides ou des liquides, les principes suivis dans celle de la genèse des désordres fonctionnels, des phénomènes symptomatiques.

J'ai enregistré des modifications du côté du tube digestif, de ses annexes, du côté de l'appareil circulatoire, du côté des humeurs, du côté des séreuses, des reins, du système nerveux, de la peau, etc.

60. — **Ulcérations de l'estomac.** *Mal. pyocyanique*, Paris, 1889.

Böttcher a soutenu, pour les ulcères de l'estomac, la doctrine de l'infection. — J'ai fourni la démonstration de cette théorie, que le Dr Letulle a établie de son côté. — Dès 1887, le professeur

Bouchard voulait bien montrer à son cours la pièce représentée par la fig. 5. — Cet estomac est celui d'un lapin tué par le virus pyocyanique.

Ces recherches, sans rien préjuger au sujet des autres théories,

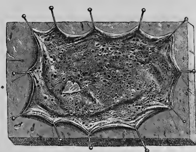


Fig. 5. — Ulcérations punctiformes de l'estomac.

indiquent la part possible des germes, des embolies, des actions vaso-motrices, mécanismes variés autrefois gratuitement invoqués en matière d'infection, à propos de la pathogénie de ces ulcérations, mécanismes aujourd'hui démontrés vrais.

61. — **Entérite.** *Maladie pyocyanique*, Paris, 1889.

Cette entérite, qui fait suite à l'inoculation du bacille pyocyanique, se développe aussi bien lorsqu'on injecte les toxines de ce bacille dans les vaisseaux ; toutefois, elle n'apparaît pas, si on introduit ces corps dans le tube digestif. — De ces faits découle la connaissance plus intime du mécanisme de cet accident, engendré par l'élimination des substances chimiques bactériennes ; de ces faits dérive l'importance de la porte d'entrée, même quand on emploie, non plus le virus vivant, le microbe, mais le virus mort, la culture stérilisée. — Parfois, les fibres lisses sont paralysées.

On savait, en effet, que telle bactérie placée dans le sang, devenait inoffensive, si on la déposait sous la peau ou réciproquement ; mais cette notion ne s'appliquait pas aux sécrétions de ces bactéries, du moins avant ces recherches.

62. — **Hépatites expérimentales.** — **Cirrhoses.** *Soc. Biol.*, 16 décembre 1873. *Archiv. Phys.*, juillet 1893.

Dans ces expériences, je montre par des examens détaillés, grâce à une technique histologique délicate, les modifications du noyau, du réseau chromatique et surtout la part prépondérante de la cellule, du parenchyme. — Je montre aussi que ces altérations sont causées par les toxines, principalement par les parties insolubles dans l'alcool. — Que de fois n'accuse-t-on pas l'alcool de causer des cirrhoses, des hépatites ! Je me garde de l'innocenter, mais je tiens à proclamer que, chez l'animal, les poisons bactériens sont plus nocifs, pour le foie du moins, que cette substance ; à l'aide de ces poisons, j'ai également obtenu des cirrhoses accentuées.

63. — **Toxines et lésions histologiques.** *Soc. Biol.*, 13 mai 1893.

Dans cette étude, je reprends ces idées (62) ; je les mets en évidence, en provoquant, dans les reins, dans divers organes, des modifications distinctes. C'est bien la toxine, c'est surtout l'alcali albuminate, c'est principalement la partie insolubls dans l'alcool qui agit, qui provoque les modifications intimes d'œdème, de diapédèse, de nécrose, de multiplication, de dégénérescence. — Büchner, le premier, a nettement montré la part qui appartient à ces alcali-albuminates ; je crois être parmi les expérimentateurs qui ont confirmé sa manière de voir.

64. — **Dilatations cardiaques expérimentales.** *Soc. Biol.*, 3 juin 1893.

Les organes de la circulation subissent souvent les atteintes des virus. — Parfois, à la fin des infections graves, le cœur fléchit ; une asystolis aiguë éclate soudain.

J'ai eu la bonne fortune d'éclairer ces faits. — J'ai vu, avec Gley, sous l'influence d'une injection considérable, rapide, de toxines, le myocarde céder, se dilater.

Ces toxines agissent directement sur la fibre ; si cette fibre est déjà altérés, cette action est plus profonde.

65. — **Myocardites expérimentales.** *Congrès de Berlin*, août 1890.

Les altérations de la fibre cardiaqus s'observent fréquemment chez l'homme infecté. — J'ai pu les reproduire expérimentalement.

Un même organe, dans une même affection, offre des modifications multiples. — Une collection de myocardes détériorés, présentée à la section d'anatomie pathologique du Congrès de Berlin, prouve l'exactitude de ce principe également établi par la note « Variété des lésions rénales dans une maladie expérimentale ». — Du reste, prenons pour exemple, chez l'homme, le rein de la scarlatine. — Quelles lésions n'a-t-on pas décrites ? — La pathologie comparée reproduit la pathologie humaine ; elle montre que, dans une infection donnée, il n'existe pas, le plus souvent, une néphrite, une myocardite de cette infection, mais des néphrites, des myocardites, etc., en rapport avec la virulence, avec la durée du mal, avec la réaction du terrain, etc.

CHIMIE BIOLOGIQUE.

66. — **Altérations du sang. — Diminution de l'oxygène dans la maladie pyocyanique.** *Soc. Biol.*, 25 juillet 1891, avec MM. Gley et Lapicque.

La chimie biologique doit être mise en œuvre pour juger des modifications causées, du côté des liquides, par les toxines.

Nous avons prouvé que, pendant l'infection, en dehors des changements globulaires, les gaz du liquide sanguin étaient modifiés : *l'oxygène diminue ;* nous avons mis une démonstration là où il y avait une simple affirmation. — Les altérations de ce liquide, à certains égards, méritent attention autant et plus que celles des organes.

67. — **Hypoglycémie pyocyanique**, avec M. Kaufmann. *Soc. Biol.*, 1er juillet 1893.

Le microbe, les toxines, aussi bien que lui, font tomber le sucre de 0,950 à 0,720, en moyenne. Or, nul n'ignore l'importance du sucre.

Si je rappelle ces analyses, c'est que, dans ces conditions, personne ne les avait tentées avant nous ; c'est que le sucre joue un rôle capital dans les échanges. Il contribue notablement à la résistance de l'édifice, résistance dont l'intégrité importe plus que jamais à l'instant où elle est sapée par les parasites envahisseurs.

Ces données, comme celles qui ont trait à la nature des toxines, à la nutrition des bactéries, aux modifications des urines, de la bile, des sécrétions, etc., ces données sont du ressort de la *chimie biologique.* (Voir paragraphes 10 ; 11 ; 49 ; 50 ; 51, etc.)

MÉCANISME DES LÉSIONS.

68. — **Pathogénie des inflammations des séreuses dans l'infection; leur développement sous l'influence des toxines.** *Soc. Biol.*, août 1894.

Si le sucre, parmi les substances chimiques de l'économie, tient une place considérable, les séreuses, parmi les membranes anatomiques, par la fréquence de leurs modifications, attirent l'attention du chercheur.

Plus d'une fois, on a été surpris de ne pas déceler des germes vivants dans les cavités de ces membranes enflammées au cours de l'infection. — Or, j'ai réussi à déterminer, dans ces cavités séreuses, de notables changements à l'aide des toxines.

J'ai fait naître des péritonites, des pleurésies, des péricardites, données qui, sans impliquer l'exclusion obligatoire des bactéries agissant par elles-mêmes, montrent que ces inflammations peuvent naître en l'absence des parasites infectieux vivants.

69. — **Arthropathies expérimentales.** *Soc. Biol.*, 21 juillet 1889.

Les synoviales n'échappent pas à ces influences. — Ce qu'on avait fait, avec le bacille de Koch, je l'ai réalisé avec celui du pus bleu. — Depuis cette époque, on a reproduit ces arthropathies avec plusieurs bacilles, parmi eux, ceux de la tuberculose. — J'ai pu, en outre, rassembler une série d'articulations, à tous les degrés de désorganisation, dont j'ai étudié les lésions successives intéressant le cartilage, la synoviale, les os, etc. — M. le professeur Bouchard, au Congrès de Marseille (août, septembre 1891), a bien voulu présenter la collection de ces pièces ; leurs altérations rappellent celles du rhumatisme subaigu ou chronique.

70. — **Infarctus des reins.** *Maladie pyocyanique*, Paris, 1889.

Traversés par les microphytes, par leurs poisons, les reins sont fréquemment atteints au cours de l'infection.

Par la reproduction d'infarctus, par la mise en évidence de leur nature bactérienne, j'ai éclairé la genèse de certains désordres anatomiques rénaux observés chez les infectés.

La portée de ces faits est plus considérable encore, attendu que, par leur simple constatation, on voit que les microbes sont capables de créer des lésions par eux-mêmes, en obstruant les capillaires ; ils

agissent ainsi mécaniquement, tandis que leur intervention par les produits solubles est d'ordre chimique.

J'ai, également, pu créer des altérations rénales franchement inflammatoires, en utilisant les toxines.

A côté de ces altérations rapides, je puis placer des modifications plus lentes de dégénérescence.

71. — **Toxines et lésions cellulaires.** *Soc. Biol.*, 13 mai 1893.

72. — **Influence du protoplasma microbien sur la structure, sur le fonctionnement du rein.** *Archiv. Phys.*, juillet 1893.

73. — **Dégénérescence amyloïde chez le lapin.** *Soc. Biol.*, 1889, en collaboration avec le professeur Bouchard.

Cette dégénérescence, dont la réalisation expérimentale voulue n'avait pas été obtenue, a été observée dans deux cas bien différents; on l'a vue d'abord sur le rein scléreux, sur le myocarde hypertrophié d'un lapin atteint d'une infection pyocyanique à marche des plus lentes; on l'a vue, en second lieu, sur le rein d'un autre lapin mort d'une tuberculose inoculée ; ce sujet tuberculeux était porteur d'abcès; le premier n'avait pas une goutte de pus.

Ces résultats établissent les relations de ce genre de dégénérescence avec l'infection; ils apprennent, en outre, que le pus n'est pas nécessaire à son apparition.

Cette dégénérescence amyloïde a été, depuis cette époque, signalée chez les animaux, en particulier dans la tuberculose du faisan, au moins dans la tuberculose hépatique.

74. — **Dégénérescence graisseuse expérimentale d'origine infectieuse.** *Soc. Biol.*, 11 octobre 1890.

Cette note prouve la possibilité de reproduire la dégénérescence graisseuse à l'aide d'un virus. — Elle prouve, de plus, la part du terrain, de l'hérédité, de la prédisposition naturelle dans la nature des lésions. — Chez le lapin, la poule, le chien, la grenouille, etc., le virus pyocyanique engendre rarement cette dégénérescence, qui, au contraire, se voit plus souvent chez le chat, dans le rein de cet animal spécialement. Or, on sait que les cellules des tubuli, dans cette espèce, contiennent des granulations noircissant par l'acide osmique. — La pathologie ne fait qu'exagérer un état physiologique.

75. — Lésions des capsules surrénales provoquées par les toxines. *Soc. Biol.*, 29 juillet 1893, avec M. Langlois.

Ces organes offrent des congestions, des hémorrhagies, des modifications pigmentaires.

Si mon attention a été fixée sur eux, c'est que, en raison de leur propriété d'atténuation vis-à-vis des poisons, propriété analogue à celle du foie, les changements survenus dans ces tissus aggravent le mal, en faisant fléchir une des défenses de l'économie. — Nos expériences ont, d'ailleurs, été pleinement confirmées.

76. — Lésions nerveuses périphériques au cours de l'infection. *Soc. Biol.*, 1892.

Les altérations nerveuses, au cours des fievres, sont parfois purement dynamiques ; nous l'avons constaté avec M. Babinski. — Nous n'avons décelé aucun changement depuis l'écorce jusqu'aux plaques terminales, jusqu'aux muscles, chez des sujets porteurs de paralysies pyocyaniques.

Toutefois, si on introduit le bacille du pus bleu entre les fibrilles d'un tronc nerveux, si on réalise ce que peut faire un instrument piquant contaminé, on voit se développer des lésions dégénératives.

Les convulsions, les troubles réflexes, sensitifs, s'expliquent par l'imprégnation des cellules cérébrales ou médullaires par les toxines, imprégnation que nous avons constatée.

77. — Lésions gommeuses chez le cobaye. — Lésions locales. — Leur mécanisme. *Mal. pyocyanique*, 1889. — *Soc. Biol.*, 4 mai 1889.

Chez le cobaye, le virus pyocyanique détermine une tumeur qui s'ouvre, s'ulcère, présente une surface sèche, rougeâtre, puis, en général, se cicatrise, guérit. — Voici sa genèse, en deux mots. — La résistance naturelle du sujet en expérience, en s'opposant à la libre sécrétion des toxines, ne permet pas aux produits microbiens de paralyser les dilatateurs, attendu que ces produits, en vertu de cet état incomplet des sécrétions, manquent et de qualité et de quantité ; la dilatation, partant la diapédèse, s'opèrent par voie réflexe. — Une fois en dehors des vaisseaux, les globules sont capables de subir l'influence des germes ou de leurs toxines ; la lutte s'engage. — Grâce à la démonstration des actions vaso-motrices de ces toxines, la genèse des œdèmes, des afflux cellulaires, des congestions, etc., se trouve singulièrement éclairée.

On conçoit que les microbes, se comportant à la façon de tous les irritants périphériques, déterminent, par voie réflexe, la vaso-dilatation ; le bacille pyocyanogène agit de cette manière.

Toutefois, si ce bacille opère dans un milieu favorable, il engendre toutes ses toxines ; parmi elles, celles qui s'opposent à cette vaso-dilatation. — Si, au contraire, ce milieu est relativement mauvais, les sécrétions sont incomplètes. Ces toxines, capables de paralyser les centres dilatateurs, font défaut ; l'ectasie survient ; avec elle, tous les symptômes dispédétiques ou œdémateux ; avec elle, la lésion locale.

77 *bis*. — **Variété des lésions rénales dans une même maladie expérimentale.**
Soc. Biol., 2 juin 1888.

L'espèce inoculée ne changeant pas, le virus demeurant le même, j'ai relevé les lésions suivantes : sclérose, hémorrhagie, infarctus, dégénérescence graisseuse, dégénérescence amyloïde, néphrite paren-

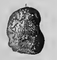


Fig. 6. — Rein atrophié granuleux.



Fig. 7. — Rein avec infarctus.

chymateuse, etc. — Pour expliquer ces variétés, il faut tenir compte de facteurs multiples ; parmi ces facteurs la durée de la survie tient une place importante. Grâce à ces recherches, un accord s'établit entre des auteurs qui, dans une maladie déterminée, ont décrit, les uns une lésion, les autres une autre altération.

78. — **Variété des lésions d'un même organe dans une même maladie.**
Soc. Biol., 8 juillet 1893.

Le rôle de la qualité, de la quantité du virus, de la porte d'entrée, de l'état du système nerveux, est ici mis en évidence.

Au fond, ces résultats ne sont pas aussi surprenants qu'ils le paraissent au début. On dit bien « même virus », « même espèce », « même animal », « même terrain », « même organe ». Mais, qui donc peut soutenir qu'un lapin A est mathématiquement identique à un lapin B ? — Qui donc peut admettre qu'une culture 1 posséde le

nombre, la virulence, l'homogénéité des bacilles d'une culture 2 ? — Pour les espèces supérieures elles-mêmes, les repas, l'exercice, le repos nocturne, peuvent provoquer des réactions variables ; l'âge, les influences extérieures en font autant, etc.

79. — **Artériosclérose. — Hypertrophie du ventricule gauche. — Rein scléreux.** *Maladie pyocyanique*, 1889.

80. — **La Pathologie cellulaire et les conséquences tardives de l'infection.** *Acad. Sc.*, 4 juin 1888.

Les malades en puissance d'infection sont assez nombreux ; néanmoins, ils deviennent rares, si on les compare à ceux qui se plaignent d'une affection qui s'est développée plus ou moins longtemps après une maladie virulente. — On rencontre plus d'individus atteints d'endocardite, de néphrite chroniques, que de fièvre aiguë.

Je me suis efforcé de reproduire expérimentalement les conditions de la genèse de ces affections.

Dans les laboratoires de bactériologie ou de pathologie expérimen-

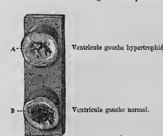


Fig. 8 et 9. — Coupes perpendiculaires au grand diamètre.

tale, on connaît, à peu près exclusivement, les accidents rapides de l'infection. — On inocule les agents pathogènes, puis on observe, sn général, les phénomènes qui naissent plus ou moins promptement. Ce sont là d'incontestables avantages que j'ai utilisés autant que j'ai pu. — Cependant, si on garde longtemps les animaux, des mois, des années, on se rapproche d'une série de conditions de la pathologie humaine. Chez l'homme, en effet, la scarlatine, la diphtérie, la fièvre typhoïde, peuvent finir, laissant, à leur suite, des néphrites, des paralysies, des endocardites, lésions de tous lss jours.

Ayant conservé des lapins guéris d'une infection, rendue bénigne artificiellement, j'ai vu se développer des paralysies avec des rétractions tendineuses ; j'ai vu évoluer des scléroses des vaisseaux, des scléroses du rein, des hypertrophies cardiaques, portant, avec prédilection, sur le ventricule gauche ; j'ai vu apparaître la dégénérescence amyloïde ; j'ai vu survenir des troubles généraux aboutissant à une véritable cachexie. — Les sujets atteints succombaient à ces troubles, qui avaient eu pour point de départ le fonctionnement d'un bacille ; toutefois, la mort survenait à une période où, dans les tissus, on ne trouvait plus ni ce bacille, ni ses sécrétions.

Il me sera peut-être permis d'ajouter que, depuis l'apparition de cette note, plusieurs découvertes ont été réalisées, à l'aide de techniques plus ou moins différentes, mais en s'inspirant des recommandations que j'avais formulées. — L'ensemble de ces faits atteste, en outre, l'importance des réactions cellulaires ; ma note insiste sur ce côté de la question. — Nos cellules, une fois déviées de leur nutrition normale par le processus infectieux, continuent leur développement pathologique, alors même que ce processus a fini d'agir ; l'auto-intoxication s'ajoute à l'intoxication microbienne.

On observe là ce qui se passe chez l'alcoolique qui cesse ses excès trop tard, lorsque le foie est déjà fortement sclérosé ; ce foie n'en poursuit pas moins son évolution morbide.

De ces données théoriques il est aisé de conclure, au point de vue pratique, qu'il convient de ne pas s'attarder à faire usage des spécifiques contre un microbe qui n'existe plus. — Peut-être est-ce là le secret de l'échec du mercure, des iodures dans la thérapeutique du tabes.

En tous cas, le ventricule gauche hypertrophié de la fig. 8, avec vaisseaux durs, reins petits, scléreux, constitue un type classique entre tous ; le processus, à cette période d'évolution, est aussi peu infectieux que possible (1).

(1) Les germes disparaissent; les toxines s'éliminent ; toutefois, les corps, tels que les éléments dits bactéricides ou anti-toxiques, produits par les tissus en réaction sous l'influence des vaccins figurés ou solubles, ces corps, sans cesse engendrés, demeurent présents pendant un temps souvent considérable ; ils circulent; ils s'éliminent. — Peut-être sont-ils, pour une part, la cause de différents désordres ? Des expériences poursuivies avec M. Roger portent à le croire.

RÉSUMÉ. — PATHOGÉNIE DES LÉSIONS DE L'INFECTION.

Tels sont les principaux résultats obtenus en matière d'anatomie pathologique générale de l'infection.

Là encore ce qui m'a préoccupé, c'est la pathologie, c'est l'étude du mécanisme des lésions, c'est la notion de l'intervention des toxines dans la genèse de ces lésions, prises une à une, successivement, comme pour les symptômes.

A coup sûr, les infarctus, les embolies, font partie de cet ensemble de lésions; en les réalisant, les germes réalisent des modifications propres à agir sur les tissus environnants. Toutefois, ces modifications sont rares, exceptionnelles ; je les ai fait apparaître dans le rein surtout; mais les bactéries elles-mêmes doivent être présentes ; il faut, ordinairement, dans les vaisseaux, des êtres vivants.

En revanche, à l'aide de liquides microbiens stériles, j'ai provoqué une foule de désordres anatomiques du côté du tube digestif, des voies urinaires, des poumons, de la circulation, de la peau, du système nerveux, etc., et cela à une époque où l'obscurité régnait sur ces questions.

Pour ces lésions, plus encore peut-être que pour les symptômes, il est indispensable, si l'on veut pénétrer dans la connaissance du mécanisme des changements qui s'opèrent au sein des tissus, il est indispensable d'aller au delà de la formule générale ou de son application pure et simple « *en injectant des toxines, on crée des lésions* ».

Nombre de ces désordres sont la conséquence des anémies ou des congestions locales, anémies ou congestions en rapport avec le pouvoir vaso-moteur des produits solubles, pouvoir mis en évidence par nos expériences.

D'autre part, rien ne se révèle sans la participation de la cellule. L'existence des bactéries ne saurait suffire; le mal exige la souffrance de cette cellule, comme lorsque la cause dérive des effets de l'alcool, du froid, du traumatisme, des divers facteurs étiologiques.

A l'exemple de ces facteurs, microphytes et sécrétions spécifiques peuvent disparaître sans que, en dépit de cette disparition, l'affection soit terminée. — La pathologie cellulaire, fondement de l'édifice, pierre angulaire de la médecine expérimentale, poursuit son œuvre.

En somme, si on jette un coup d'œil d'ensemble sur ces études, de pathogénie, sur ces recherches, qui ont en vue la connaissance du mécanisme des désordres principaux de l'infection, on voit, comme nous l'avons dit, que les germes, pour les réaliser, usent surtout de leurs toxines.

Ces toxines vont impressionner les tissus, les appareils, les organes ;

elles perturbent leur jeu normal ; elles les irritent ; elles les obligent à se plaindre. Les propriétés vaso-motrices de ces toxines, nous le répétons, tiennent une place considérable.

Il est clair que, dans le cas où les bactéries sont présentes, une part est à réserver à la concurrence vitale, aux embolies ; cette part ne se retrouve pas, quand on use des toxines.

Il importe, proclamons-le à nouveau, il importe en pareille matière, en raison de la rapidité excessive des progrès, de se reporter à l'époque où les découvertes ont eu lieu.

Si on veut bien tenir compte de ces sortes de points de repère, on m'accordera que, dans aucune maladie, le rôle des produits solubles n'a été mis en évidence aussi clairement que dans la maladie pyocyanique. Avec aucune toxine, on n'a fait apparaître plus de symptômes, plus de lésions.

Aujourd'hui toutes ces notions sont absolument classiques. Dire que pour créer l'albuminurie, l'hyperthermie, la fièvre, la diarrhée, les palpitations, etc., ou une néphrite, une entérite, une hépatite, etc., les germes usent de leurs sécrétions, c'est faire une affirmation acceptée à l'avance.

On me permettra donc de revendiquer ce qui m'appartient, de rappeler que les premières démonstrations sont celles que j'ai réalisées au laboratoire de pathologie générale de la Faculté de médecine de Paris. — Le fait de la poule somnolente de M. Pasteur constitue l'unique observation antérieure ; or, nous avons vu les critiques adressées à cette observation.

De 1886 à 1890, à 1894, je me suis appliqué à placer en lumière ce rôle des toxines, m'attaquant successivement à l'étude de chacun des principaux symptômes, des principales lésions de l'infection.

Je ne me suis pas borné à faire apparaître ces symptômes, ces lésions, à prouver leur nature toxique. — Dans la mesure de mes forces, j'ai tenté d'éclairer leur mécanisme intime, en décelant la présence des poisons microbiens dans les tissus, leur passage au travers des muqueuses ou des séreuses, en enregistrant les propriétés vaso-motrices de ces poisons microbiens, en associant à ces agents les principes issus de la vie de microphytes venus secondairement ou de l'évolution de nos propres cellules, cellules, dont à chaque instant j'ai proclamé, avec preuves à l'appui, les analogies avec les éléments parasitaires.

Je me suis efforcé, en définitive, de poursuivre systématiquement la mise en évidence de la théorie dite des produits solubles.

Il y a là une œuvre d'ensemble qui m'a coûté et du temps,

et de la peine, qui a éclairé nombre de questions, qui a reproduit une foule d'accidents, qui, grâce à ces reproductions, a permis d'analyser bien des détails, puis, d'opérer des synthèses. — L'avantags du laboratoire, pour une part, consiste à pouvoir créer un phénomèns à l'heure voulue, au jour dit, pour le suivre dans son évolution.

Quand on connaît l'agent pathogène d'une maladis, quand on sait quelles sont les causes propres à agir sur son développement, quand on a mis en évidence et les symptômes et les lésions qus détermine cet agent, on est conduit à étudier la *marche*, le *développement*, la *terminaison* de ces symptômes, de ces lésions.

A ces points de vue, le *virus pyocyanique* a été utilisé par le professeur Bouchard pour montrer l'influence des quantités ds ce virus sur la *gravité*, sur la *rapidité* du mal. (Voir leçons sur la thérapeutique des maladies infectieuses) (1).

J'ai également fait voir que ce virus permettait de réaliser uns infection *aiguë* ou *chronique* suivant les *doses*, suivant la *virulence*, suivant la *résistance du terrain*. (Voir paragraphe 79, 80, « Les suites éloignées de l'infection ».) — Dans cette observation la lenteur ds l'évolution est, en partis, réglée par l'immunisation incomplète.

(1) Depuis que j'ai mis en évidence les facilités d'étude inhérentes au virus pyocyanique, dans de nombreux laboratoires on a fait usage de ce virus ; il ne m'appartient pas de rappeler toutes les découvertes réalisées, en dehors de moi, à l'aide de ce bacille. — Ce que je sais, c'est que, sur la demande de beaucoup de savants, j'ai dû leur adresser, en France, plus encore à l'étranger, et cela un grand nombre de fois, des cultures de ce bacille.

CHAPITRE V.

BACTÉRIOLOGIE GÉNÉRALE. — L'IMMUNITÉ.

La question de l'immunité a été, de ma part, l'objet d'une série de travaux. — Comme pour les symptômes, comme pour les lésions, j'ai en premier lieu reproduit cette immunité ; j'ai cherché les procédés les plus propres à la réaliser sans inconvénient. En possession de ces procédés, j'ai abordé l'étude de son mécanisme.

Des deux principales théories formulées pour expliquer la genèse de cette immunité, à l'époque où j'ai commencé à aborder cette question, l'une, soutenue par M. Pasteur, voulait que l'état réfractaire résultât de *l'épuisement* du milieu, de la consommation par les microbes de principes nécessaires à leur évolution. — Une seconde atteinte devenait dès lors impossible, cette consommation, cette soustraction, réalisées à l'heure de la première maladie, ne permettant plus la pullulation des germes (Acad. Sc., 9 fév. ; 26 avril ; 3 mai 1880).

Dans l'autre théorie, la vaccination était rattachée à l'introduction au sein de l'économie de principes engendrés par la vie des microphytes. — M. Chauveau crut démontrer la réalité de cette doctrine, dite *doctrine de l'addition*. — Il fit remarquer que les agneaux nés de brebis charbonneuses offraient, vis-à-vis de cette maladie, une certaine résistance. — Considérant le placenta comme un filtre infranchissable pour les éléments figurés, pour les agents pathogènes vivants, pour la bactéridie, il pensa que cette vaccination était la conséquence du passage des produits solubles, créés par cette bactéridie, de la mère au fœtus (Acad. Sc., 19 juillet 1880).

On sait que les découvertes ultérieures ont montré que cet organe placentaire n'est nullement imperméable aux infiniment petits. — Cette constatation a porté atteinte à la rigueur de la démonstration.

Toussaint, en injectant du sang charbonneux chauffé à 58°, fit apparaître l'immunisation. — Il estima qu'elle était due aux substances dissoutes dans ce sang, croyant que la chaleur avait anéanti tout corps vivant (Acad. Sc., 12 juillet 1880).

En prouvant qu'il n'en était rien, que cette température ne suffisait pas, on a établi le peu de solidité de cette conclusion.

C'est à cette époque que Salmon et Smith sont parvenus à vacciner, contre le choléra des porcs, avec des toxines stérilisées. — Pourtant, il ssmble que leurs expériences n'ont pas été réalisées dans des conditions sxemptes de tout reproche. Css savants n'ont chauffé qu'entre 56° et 60°, températures avoisinant précisément celles des recherches de Toussaint, températures impuissantes à détruire l'ensemble des germes, surtout les sporogènss, températures insuffisantes dans ce cas particulier. — Il convient cependant de reconnaître que ces expérimentateurs ont cru démontrer, par des ensemencements restés infructueux, que leurs cultures, après chauffags, étaient stériles. Mais cette démonstration n'a rien d'absolu, car Maximovitch a prouvé que, si les microbes ont subi de graves causes de détérioration, ils peuvent devenir incapables de se multiplier dans les milieux inertes, *in vitro*, même si la teneur du liquide n'est pas défavorable, alors qu'ils évoluent dans l'animal. — De plus pour établir, d'une façon indiscutable, qu'un liquide supposé pauvre en éléments figurés n'en contient plus aucun, il faudrait en pleine rigueur le semer entièrement. — Il est également permis de remarquer que c'est au pigeon seul que Salmon et Smith ont conféré l'immunité ; or, cet animal est, de leur propre aveu, à la limite de la réceptivité.

Woolridge, traitant ls charbon par des extraits ds thymus, de tssticules ds veau, aurait obtenu par filtration des substances vaccinantes. Toutsfois, d'une part, il ne s'agit pas là d'éléments d'origine bactérisnne; d'autre part, jamais on n'a pu réaliser, en suivant ce procédé, la création de l'immunité vis-à-vis ds la bactéridie. — Cet auteur affirme, d'un autre côté, avoir pratiqué, *au même instant*, avec succès, et l'inoculation positive de ce germe et l'injection de toxines charbonneuses rendant immédiatement l'animal invulnérable. — Personne n'a, jusqu'à ce jour, observé, *avec cette bactéridie*, des faits semblables ; au contraire, si ces produits soluhlss pénètrent au moment où l'on introduit l'agent pathogène, loin de protéger, ils aggravent le mal. — Il y a donc lieu de formulsr des réserves, quel que soit d'ailleurs l'incontestable mérite de cet expérimentateur anglais.

81. — **Sur les procédés capables d'augmenter la résistance à l'action des microbes.** *Acad. Sc.*, 24 octobrs 1887.

Le 24 octobre 1887, le professeur Bouchard a déposé, sur le bureau de l'Académie des Sciences, une Note dans laquelle j'indiquais *la possibilité de vacciner, de rendre la résistance plus ou moins complète,*

plus ou moins durable, *en injectant au préalable les produits solubles des cultures*, chauffés à 115°, ou filtrés à la bougie de porcelaine, c'est-à-dire parfaitement stérilisés.

Ces expériences n'ont jamais été attaquées. A l'heure présente, je ne vois pas encore par quelle fissure l'erreur aurait pu se glisser, d'autant plus que les confirmations ne se sont pas fait attendre.

Deux mois après, en décembre de la même année, MM. Roux et Chamberland, confirmant cette doctrine, annoncèrent que l'on réussissait à faire apparaître l'immunité contre le germe de l'œdème malin, en se servant des humeurs des animaux tués par ce germe, humeurs renfermant les produits solubles issus du fonctionnement de ce germe.

Pour le charbon symptomatique, pour la fièvre typhoïde, pour les infections expérimentales attribuables au pneumocoque, au streptocoque, etc., en moins de dix-huit mois après ma communication, des démonstrations analogues furent faites.

La possibilité de vacciner, en suivant les procédés dont j'ai, le premier, établi la réalité par des expériences demeurées intactes, est aujourd'hui établie pour douze maladies, tandis qu'avant mes recherches, des tentatives incomplètes, n'ayant pas entraîné la conviction, n'avaient concerné que deux affections.

C'est aux toxines, aux sécrétions bactériennes que l'on e'adresse encore le plus souvent, à l'heure présente, pour réaliser l'état réfractaire, pour provoquer l'apparition des substances soit bactéricides, soit antitoxiques, dont on se eert ensuite, dans la diphtérie, dans le tétanos, par exemple, pour traiter cee infections.

En raison de la généralisation de ce procédé, en raison dos services qu'il rend, en raison de son importance fondamentale, sa mise en évidence comportait donc quelque intérêt. — Vacciner avec des germes atténués est, d'ailleure, moins sûr. Si l'atténuation est trop forte, ces germes sont inactifs; si elle est trop faible, il en résulte une vraie maladie.

82; 83. — **Les toxines ne persistent pas dans l'économie. — Produits bactéricides créés par l'organisme. — Sérothérapie.** — *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, vol. I, ch. X, XI. *Mal. Pyocyan.*, 1889.

Avoir prouvé que l'injection des toxines fait naître l'immunité, c'est avoir introduit, je pense, une notion d'une certaine importance, qui conduit à vacciner aisément, avec plus de sécurité, je l'ai remarqué, qu'en utilieant les germes atténués.

Toutefois, le dernier mot n'eet pas dit. — On arrive à se demander par quels procédée ces toxinee introduites créent l'état réfractaire.

La première idée porte à supposer qu'elles interviennent à la façon des antiseptiques qu'on dépose dans un bouillon de culture. — Cette idée ne résiste pas à l'examen; nous l'avons prouvé, M. Bouchard et moi.

En premier lieu, on ne saurait comparer l'économie vivante, pourvue d'organes de transformation, d'élimination, à un vase inerte, fermé.

En second lieu, les toxines introduites s'échappent, comme s'échappent les médicaments. — M. Bouchard, en reproduisant la paralysie pyocyanique avec les urines des lapins qui avaient reçu les toxines du bacille pyocyanique, avant tout autre, a mis en évidence cette élimination, attendu que si ces urines provoquent les troubles que causent ces toxines, c'est parce qu'elles les contiennent. — MM. Roux et Yersin ont confirmé cette découverte dans leurs études sur la diphtérie.

D'autre part, avec Rüffer, j'ai établi qu'au bout de quinze jours cette élimination prenait fin; un savant allemand, C. Fränkel, a vérifié cette assertion.

Or, l'immunité n'existe pas au moment où l'animal possède la plus grande quantité de ces produits vaccinants, à savoir au moment où l'on vient de les injecter; à ce moment il est au contraire prédisposé, comme je l'ai vu, à la suite de M. Bouchard. Cette immunité n'apparaît que vers le quatrième ou le sixième jour; elle se poursuit longtemps après, alors que ces produits vaccinants ont disparu. — Il n'y a donc pas de relation directe entre cette immunité et la présence de ces produits; autrement dit ces produits n'agissent point par eux-mêmes. — Voilà ce qui a été établi par M. Bouchard et par moi, grâce aux études réalisées à l'aide du bacille pyocyanogène. — Voilà, pourtant, ce que quelques-uns croient découvrir à nouveau.

Dès lors il convenait de rechercher ce qui se passe chez les vaccinés. Longtemps, les recherches sont demeurées négatives. On cultivait le microbe, contre lequel on avait prémuni, dans des bouillons faits, les uns avec des tissus de sujets sains, les autres avec des tissus de réfractaires; on ne voyait aucune différence, et cela parce que, pour stériliser ces bouillons, on les chauffait, détruisant ainsi, on l'a vu plus tard, les principes protecteurs créés par la vaccination.

Fodor, le premier, puis Grohman, Nuttal, Nissen, etc., ont reconnu que les germes poussaient moins bien dans les humeurs des réfractaires, si on ne portait pas ces humeurs au delà de 55°. Cependant, dans un de ses travaux, Nissen concluait en disant que ces différences étaient peu sensibles, inconstantes; le doute pouvait subsister relativement à ces différences entre les plasmas des animaux rendus résistants et ceux des animaux sains.

C'est à ce moment que j'ai repris la question, avec M. Roger. Nous avons montré que le bacille pyocyanogène cultivé dans le sérum des

lapins vaccinés pullulait moins abondamment, variait ses formes et surtout sécrétait moins de pigment.

C'est qu'en effet, et c'est là un point important que nous avons mis en évidence, les modifications humorales des vaccinés n'agissent pas sur les germes avec l'énergie des antiseptiques puissants, du sublimé, par exemple; s'il en était ainsi, nos cellules seraient les premières à s'en plaindre; la vaccination, loin d'être utile, serait désastreuse. Ces modifications sont la conséquencs de l'apparition des éléments dits bactéricides ou antitoxiques; css éléments interviennent d'une manière plus ou moins vive, suivant l'intensité de la vacccination, l'immunité ayant tous les degrés; parfois, ils ne font varier que les fonctions les plus délicates, les plus contingentes. Or, nous avons vu que, pour ce bacille pyocyanogéne, on influençait son pouvoir chromogène avant de toucher à sa reproduction; c'sst ainsi qus les antiseptiques exercent leur action; nous l'avons démontré. — *Voilà pourquoi il nous a été donné de mettre en lumière avec certitude ce pouvoir bactéricide.*

Nissen comptait, à l'aide de la méthode des colonies en plaques, le nombre des microbes développés soit dans le sérum des témoins, soit dans celui des vaccinés; il lui arrivait ds ne pas trouver de différences toujours nettes. — Nous savons aujourd'hui pourquoi. Nous savons que ce défaut de différence tient à l'insuffisance d'action des substancss germicides ou antitoxiques. Dans nos expériences, au contraire, alors même que le nombre n'était pas changé, grâce à la sensibilité des attributs pigmentaires, nous avons pu affirmer définitivement que, chez les vaccinés, les bactéries rencontrent des conditions peu favorables à lsur libre évolution, attendu que, remarquons-le, tarir lss sécrétions constitus un résultat considérable, ces bactéries agissant par ces sécrétions; leur présence est chose secondaire, si elles sont inactives.

J'ai donc ainsi contribué à établir que la vaccination fait naître des substances qui, dans les plasmas, s'opposent à la libre pullulation, à la libre sécrétion des bactéries. Dés lors, les poisons font défaut; ils manquent ds qualité comme ds quantité pour réaliser les désordres morbides; dès lors, le mal avorte; dès lors les gsrmes atténués deviennent plus aisément la proie des phagocytes. Ce sont là des faits que j'ai constatés.

Je crois à la phagocytoss qus j'ai vus; je ne marchands pas mon adhésion à cette bslle théorie; mais, je penss que, le plus souvent, son intervsntion est précédée ou accompagnés ds modifications dues aux états bactéricides ou antitoxiquss des humeurs, ou à d'autres factsurs.

Ces états bactéricidss dépendent de l'apparition de principes nouveaux qui n'existent pas avant la vaccination. — Ces principss ne peuvent venir qus du debors ou de l'organisms.

L'origine extérieure comporte la possibilité de leur introduction avec les toxines vaccinantes. — Nous avons prouvé, M. Bouchard et moi, que cette hypothèse était inadmissible.

J'ai achevé de le démontrer en remarquant que les éléments bactéricides ne supportaient pas la chaleur, tandis que ces toxines vaccinantes la supportent.

Donc ces éléments sont engendrés par la vie de nos cellules, vie modifiée par le passage de ces toxines vaccinantes.

Cette manière de concevoir l'immunité, établie sur des expériences réalisées pour la première fois à l'aide du virus pyocyanique, constitue la théorie la plus universellement admise, du moins dans son ensemble.

On connaît les conséquences pratiques de cette façon de concevoir les choses. — MM. Richet et Héricourt ont traité des maladies, en injectant le sang des êtres réfractaires à ces maladies; à ces auteurs revient l'honneur de l'application de l'hématothérapie. — M. Bouchard le premier a indiqué, *en usant du virus pyocyanique*, *qu'il suffisait de faire usage du sérum* (1), au lieu d'introduire le liquide sanguin en nature.

On sait ce qu'est devenue la sérothérapie, qui a ses origines dans les faits indiqués, plus encore dans la découverte capitale de Behring.

Nous savions que les humeurs des animaux, par le fait de la vaccination, devenaient impropres à l'évolution des germes vivants; Behring a montré que ces humeurs, du moins dans la diphtérie, le tétanos, détruisent non seulement ces germes vivants, mais leurs poisons inertes. — On est allé plus loin; on a franchi l'enceinte du laboratoire.

A la suite de Behring, divers chercheurs, Heubner, Erlich, Kossel, Wassermann, Aronsohn, etc., ont appliqué à l'homme cette méthode; leur succès a conduit, il y a près de deux ans, à la préparation de ce sérum par les fabriques allemandes de Hoechst, fabriques qui fournissent ce sérum en quantité. — En France, Roux, Martin, Chaillou, à la suite d'intéressants contrôles, ont développé ces procédés avec un rare bonheur.

Telle est, dans ses grandes lignes, l'histoire de la thérapeutique de l'infection par les humeurs des sujets réfractaires. — *J'estime que mes recherches ne sont pas demeurées étrangères à ce mouvement*,

(1) Dans un remarquable travail « *Les prétendues vaccinations par le sang* », le professeur Bouchard, dès 1891, a exposé le mécenisme de ces prétendues vaccinations, de ces guérisons par les humeurs des réfractaires. — Nombre d'auteurs feraient sagement, en lisant ce travail; cette lecture leur éviterait la peine de réaliser des découvertes. — Voir *Soc. Biol.* — Réflexions à propos de la communication de M. Richet, 7 juin 1890.

soit en donnant la faculté de vacciner par les toxines, soit en démontrant définitivement la réalité des principes bactéricides dans les humeurs des immunisés, soit en établissant, avec M. Bouchard, que ces principes venaient des cellules, que le sérum les contenait, que ce sérum injecté permettait de combattre le mal, etc.

Je ne ferai qu'une remarque. — Quand on injecte ces produits, on atténue le virus ; on empêche même, dans une certaine mesure, l'éclosion des accidents prochains, paralytiques ou autres. Toutefois, si on conserve longtemps les animaux traités, on voit quelques-uns d'entre eux, au bout d'un temps qui, pour l'homme, correspond à 3, 6, 10 ans, devenir cachectiques, offrir des troubles moteurs, ou encore des lésions viscérales, de l'albuminurie, etc. C'est qu'en effet ces produits sont complexes ; ils renferment ce que l'on sait, surtout ce que l'on ne sait pas. — Il est à souhaiter que la chimie apporte quelque clarté.

84. — **Évolution des microbes dans le sérum des vaccinés.** *Soc. Biol.*, 23 novembre 1889, avec M. Roger.

Nissen, en terminant le compte rendu de ses expériences relatives aux différences observées entre les cultures des germes dans le sérum des réfractaires et les cultures poursuivies dans le sérum des non-réfractaires, concluait que les résultats manquaient de netteté, que parfois le nombre ne variait pas d'une façon décisive.

J'ai montré, je l'ai dit, que, si ce nombre n'était pas influencé, la qualité pouvait l'être. — Grâce à la délicatesse de la fonction chromogène du bacille pyocyanique, j'ai mis en évidence cette importante donnée.

Dans les plasmas de ces réfractaires, si le pouvoir bactéricide est profond, la quantité des microphytes est plus faible. Si ce pouvoir bactéricide, en rapport avec le degré de la vaccination, est moins marqué, il y a tout autant de microphytes, mais ils fabriquent moins de pigment ; leurs formes sont anormales. Or, il suffit de toucher aux sécrétions pour empêcher le mal, ou, tout au moins, pour faire fléchir sa gravité, la virulence dépendant des sécrétions.

Ces recherches ont définitivement fait admettre la réalité des substances microbicides.

Sans doute ces termes *microbicide*, *bactéricide*, sont inexacts au point de vue grammatical ; j'ai insisté sur ce point (voir *Traité de médecine*, vol. 1, chap. XI); les germes sont rarement tués. Toutefois ils sont toujours altérés ; or, c'est là le fait important, capital ; il faut, avant tout, donner à l'économie le temps de réagir.

85. — **Évolution des microbes chez les animaux vaccinés.** Soc. *Biol.*, 26 avril 1889.

On a objecté que ces qualités bactéricides n'existaient pas dans l'organisme, qu'elles se produisaient in vitro.

Cette objection se comprend mal, car on ne voit pas pourquoi ces qualités naîtraient dans le tube qui renferme le sérum des réfractaires, sans se réveiller dans celui qui contient l'humeur des sujets normaux; ces deux sérums, ces deux humeurs sont, en effet, préparés dans des conditions identiques.

Toutefois, j'ai pensé qu'il convenait de répondre directement. — J'ai introduit deux centimètres cubes de culture pyocyanique sous la peau d'une série de lapins sains et de lapins rendus réfractaires. — Puis, de dix en dix minutes, j'ai recueilli, aux points inoculés, une goutte de sérosité aussitôt semée.

Dès la première heure, avant toute phagocytose, on voit que les germes puisés chez les réfractaires se reproduisent moins vivement, fabriquent moins de pigments ; ils sont atténués et dans leurs sécrétions et dans leur pullulation ; cette atténuation extra-cellulaire ne peut être que l'œuvre des plasmas.

85 *bis*. — **Atténuation des microbes dans le sang des vaccinés.** *Soc. Biol.*, 2 juillet 1892, avec M. Roger.

86. — **Les microbes chez les vaccinés.** *Congrès de Lyon*, octobre 1894.

J'ai constaté que les germes s'atténuaient dans la circulation des sujets réfractaires.

J'ai mis en évidence les modifications subies par les bactéries chez les vaccinés d'une façon plus élégante.

On dépose 1 centim. cube de culture pyocyanique active dans de petites vessies en collodion, dont les parois nettement perméables aux humeurs ne laissent passer aucune cellule, aucun phagocyte.

On place, dans ces vessies, un peu de bouillon nutritif, afin d'éviter l'objection adressée à Pekelharing, à savoir que les modifications survenues dans ces récipients sont attribuables au manque d'aliments.

On introduit ces vessies dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans le péritoine des vaccinés et des témoins.

Au bout de douze, vingt-quatre, quarante-huit heures et plus, on les retire et on constate que ces vessies, chez les vaccinés, contiennent des bacilles plus grêles, plus allongés, moins nombreux, moins actifs, donnant moins de pigment.

D'autre part, si on met à mort quelques-uns des lapins des deux séries, vaccinés et non vaccinés, si on sème le foie, les reins, la rate, le sang des uns et des autres, on obtient, avec les tissus des réfractaires, des cultures moins abondantes, souvent stériles, le plus ordinairement dépourvues de matière colorante.

Les bacilles inoculés sous la peau, chez ces réfractaires, sont détruits dans le foyer de l'inoculation, d'abord, par les humeurs qui les altèrent, les détériorent, puis, par les phagocytes, car, chez ces réfractaires, il se produit un afflux cellulaire énorme autour des bacilles déposés. — Ainsi la différence porte et sur la qualité et sur la quantité du virus.

87. — **Microbe et cellule végétale.** *Archiv. Phys.*, 1893.

J'ai, d'ailleurs, prouvé que chez les végétaux, dans des tissus au sein desquels, en raison de la structure, la diapédèse ne se réalise pas, la destruction des germes se produit par l'intervention des humeurs. — Plus ces humeurs sont acides, plus cette destruction est profonde, complète. La phagocytose ne se montre pas ; elle ne peut pas se montrer. — Si ces humeurs deviennent neutres ou légèrement alcalines, les microphytes évoluent.

Quand on introduit, dans la plante, des cultures actives, abondantes, on introduit des substances propres à modifier les conditions de la nutrition ; la réaction change ; les agents pathogènes peuvent prospérer dans une certaine mesure.

Je ne crois pas que l'on puisse plus clairement mettre en évidence la théorie humorale de la défense.

88. — **Vaccination et accoutumance.** *Soc. Biol.*, 24 mai 1890.

Je ne me suis pas borné à établir ce qu'était l'immunité ; je me suis efforcé de faire voir ce qu'elle pouvait ne pas être.

Le jour où on a prouvé que les microbes agissaient par leurs toxines, ce jour-là on devait penser que l'état réfractaire consistait dans une accoutumance à ces toxines.

L'histoire des mithridatisations, des accoutumances aux médicaments, devait fatalement conduire à cette doctrine, simple, claire, séduisante.

J'ai le premier, avec M. Gamaléïa, démontré expérimentalement que, quelquefois, il n'en était rien. — J'ai indiqué que, pour tuer un lapin vacciné, il fallait une dose de toxines égale à celle qui est nécessaire pour tuer un lapin sain. — Ces faits ont été confirmés par

MM. Metchnikoff, Roudenko, Dunschmann, Issaeff, etc., à propos du choléra-hog, du charbon symptomatique, du choléra indien, de la pneumonie. — J'ai vu des oiseaux peu sensibles au virus pyocyanique ne pas supporter la toxine.

Du reste, si l'organisme vacciné ne subit pas les atteintes du poison microbien, c'est, en partie, parce que, chez lui, ce poison n'est produit ni en quantité ni en qualité voulue et non en raison de l'accoutumance. — Les tissus, à cet égard, n'ont pas besoin d'être insensibles à quelque chose qui n'existe pas, ou qui n'existe qu'à dose faible. — Toutefois, l'accoutumance, dans certains cas, joue un rôle effacé; nier totalement ce processus serait aller trop loin.

On a parfois confondu le pouvoir antitoxique et l'accoutumance. Seuls, ceux qui ne connaissent pas la valeur des termes peuvent commettre cette confusion. Dans le *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, vol. I, chap. X, XI, j'ai insisté sur cette donnée.

L'antitoxine supprime brusquement les effets des toxines, d'une *façon immédiate ; l'accoutumance*, du moins telle qu'on l'a toujours entendue, exige la *progression*, la *lenteur*, et cela sans parler des mécanismes d'action. Je veux bien confondre les deux processus, mais alors qu'on change la signification des mots.

89. — **Réaction des cellules nerveuses chez les réfractaires et les non-réfractaires.** *Soc. Biol.*, 25 nov. 1893. (Action des Toxines sur le système nerveux.)

Les partisans de la théorie de l'accoutumance ont dû reconnaître que la dose de toxines, qui tuait les animaux normaux, tuait aussi les immunisés ; ils ont donc été obligés d'admettre que cette accoutumance n'existait pas.

Ils ont alors objecté, toutefois par simple hypothèse, que certaines cellules devaient être accoutumées, que celui qui parviendrait à faire agir les toxines uniquement sur cette catégorie de cellules, constaterait cette accoutumance. — Il est vrai qu'ils se sont gardés d'indiquer quelles étaient ces cellules.

Malgré la gratuité de l'hypothèse, nous avons tenu à répondre, dans la mesure du possible, en dépit du défaut de précision de l'objection.

Nous avons observé uniquement les éléments nerveux, en particulier les éléments vaso-moteurs, attendu que ces éléments sont, dans l'espèce, les plus importants, attendu qu'ils commandent à la sortie des humeurs, à celle d'une foule de cellules mobiles, chargées de la phagocytose.

Or, avec Gley, nous avons vu que, pour agir sur les centres dilatateurs, pour produire le réflexe de Snellen-Schiff, il fallait, pour

les lapins rendus résistants, un volume de produits bactériens égal à celui qu'exigent les lapins témoins ; il n'y a donc pas accoutumance, même pour cette catégorie de cellules.

90. — **Leucocytes et accoutumance.** *Soc. Biol.*, mai 1890, et *Traité Méd.*

Si, au lieu d'agir sur les éléments nerveux, on agit sur les leucocytes, si on les met en contact avec les toxines, on voit que ces leucocytes, quelle que soit leur origine, se comportent de la même façon.

Le plus souvent, on n'aperçoit aucune modification ; à la longue, ces leucocytes s'altèrent, mais ces altérations se produisent dans un cas comme dans l'autre.

Tels sont les résultats, les constatations, les expériences.

91 ; 92. — **L'hérédité. — Hérédité de l'immunité.** *Archiv. Phys.*, 1893.

Dans une série de recherches poursuivies sur l'hérédité, avec M. Gley, j'ai pu réunir, en faveur de la doctrine à la fois humorale et cellulaire de l'immunité, de nouveaux arguments.

On vaccine des mâles et des femelles par des toxines ; on constate chez quelques-uns l'existence des principes bactéricides. — On les accouple après un ou deux mois.

Parfois on obtient des rejetons qui, eux aussi, offrent la preuve de l'existence, dans leurs humeurs, de substances bactéricides.

Comment comprendre ce fait, sinon en admettant que les cellules des ascendants, capables de créer ces substances bactéricides, ont donné aux cellules des descendants, qui sont leurs émanations, dont le protoplasma provient de leur protoplasma, la faculté de fabriquer ces mêmes substances.

On ne peut invoquer l'action des toxines vaccinantes ; on ne peut dire que ces substances ne sont autre chose que ces toxines.

Au moment de l'accouplement il n'y avait plus rien de ces toxines chez les générateurs ; elles avaient été éliminées. — Du reste, comment concevoir leur transmission en assez grande quantité chez une série de petits ? Comment saisir cette transmission ? Comment les supposer incluses dans l'ovule ou le spermatozoïde ? — D'ailleurs, si on chauffe ces toxines à 120°, elles résistent en partie ; à 70°, les éléments germicides disparaissent.

Donc ces éléments procèdent de la vie des cellules des rejetons, vie qui se fait à l'image de celle des cellules des pères ou des mères.

L'immunité est bien une propriété cellulaire ; cette propriété consiste à sécréter ces matières nuisibles au développement des microphytes, comme aussi à exercer la phagocytose.

Avant l'immunisation par les produits solubles, les plasmas ne renfermaient pas ces matières ; les tissus n'avaient pas acquis le pouvoir de les engendrer. — Le passage de ces produits solubles à conféré ce pouvoir à ces tissus, du moins à quelques-uns d'entre eux.

Par le fait de la fécondation, les molécules des ascendants chargées de faire de la bile, de la salive, des sucs germicides, etc., ont transmis aux atomes des descendants ces qualités, ces attributs, d'autant plus que, dans l'ovule ou le spermatozoïde, ces atomes sont représentés; or, ce sont ces atomes inclus qui sont le point de départ de la formation des particules constitutives des organites des descendants.

Dès lors ces particules, ayant la constitution anatomique de celles des ancêtres, auront leurs propriétés physiologiques. — Les particules qui, chez ces ancêtres, sécrétaient des sucs gastrique, pancréatique, du liquide biliaire, salivaire, sécrèteront ces sucs, ces liquides; de même, les éléments, qui engendraient des principes défavorables aux agents pathogènes ou à leurs produits, engendreront ces mêmes principes.

93. — **Immunité et lésion locale.** Soc. *Biol.*, 4 mai 1889, et *Traité de Médec.*

J'ai pu réaliser d'autres expériences capables de jeter sur la question de l'immunité un certain jour.

Le cobaye est assez résistant, naturellement, au virus pyocyanique. — Si on inocule sous la peau de cet animal une dose moyenne de ce virus d'une activité modérée, les désordres se réduisent à une inflammation limitée, à une sorte de gomme, qui s'ulcère, puis se cicatrise.

Or, si on expose cet animal, cette cicatrisation terminée, aux atteintes de ce virus rendu très énergique, on constate qu'il résiste ; ses humeurs sont bactéricides; ses cellules déploient une activité phagocytaire marquée.

D'autre part, le bacille, en général, demeure, pendant la maladie conséquence de l'inoculation première, cantonné dans la zone de l'inoculation.

M. Bouchard nous a appris que plus un organisme était résistant, plus les atteintes des germes restaient habituellement localisées. — La clinique l'enseigne de son côté. — Une pneumonie lobaire remplace la septicémie du pneumocoque, quand ce pneumocoque évolue chez un adulte fort et non chez un fœtus, chez l'homme et non chez la souris. Le streptocoque, qui pénètre par une piqûre anatomique, borne son action à un phlegmon du membre supérieur, si son développement est difficile; dans le cas contraire, il provoque une infection générale.

Cette lésion locale est le résultat de la réaction défensive des tis-

sus; une muraille de cellules mobiles ou mobilisées enveloppe l'agresseur, le circonscrit.

C'est ce que démontre notre expérience. — Si, en effet, on remplace à l'exemple du professeur Bouchard, le cobaye par le lapin qui est moins résistant, le bacille se généralise promptement; il tue ce lapin.

On fournit, du reste, la contre-épreuve de cette manière de voir, en augmentant artificiellement, au préalable, cette résistance du lapin. — On observe alors chez le lapin les altérations observées chez le cobaye.

Il y a donc une relation entre cette résistance et la lésion locale. — M. Bouchard a vu ce fait, en se servant de ce bacille pyocyanique : nous l'avons vu après lui, en usant de ce même bacille.

Toutefois, ce que nous avons plus spécialement établi, c'est qu'un état réfractaire général fait suite à cette lésion. — L'inoculation ultérieure échoue, qu'on la pratique dans le foyer cicatrisé ou en d'autres points.

Comme le microbe crée cette immunité à l'aide de ses toxines qui vont exciter les tissus à produire les principes bactéricides, il en résulte que si ce microbe est demeuré localisé, ses sécrétions se sont généralisées, car partout on décèle ces principes, partout les tissus les engendrent.

Actuellement, ce mécanisme est classique. — On sait que, dans les maladies infectieuses, dans la diphtérie par exemple, l'agent pathogène, le plus habituellement, ne quitte pas le pharynx, tandis que ses produits vont dans tous les viscères.

En 1889, les démonstrations expérimentales de ces faits étaient peu précises; nous estimons avoir éclairé ces questions.

Nous avons, également, insisté sur diverses causes de généralisation comme de localisation, sur les maladies locales qui se généralisent, sur les maladies générales qui se localisent, sur les facteurs capables de faire varier les signes, les lésions, l'aspect, la gravité, etc., des affections. (Voir *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, vol. I, ch. V, VI, VII, VIII.)

94. — **Le vibrion septique chez le chien.** *Soc. Biol.*, 25 juin 1887.

Dès 1887, avec M. Roger, nous avions mis en évidence les données expérimentales dont nous venons de parler. — Ces données peuvent être utilisées pour combattre la théorie dite *localistique* de l'immunité.

Dans une économie, prétend Wolf, tel tissu est seul susceptible de laisser évoluer un microphyte déterminé. — En évoluant, ce micro-

phyts détruit cs tissu. A sa seconde inoculation, ne trouvant plus ce tissu, il ns peut plus se développer à nouveau.

Or, dans nos expérisnces, nous détruisons bien une partie du tissu cutané, mais une partie plus grande encore persiste ; néanmoins, placé dans cette partie persistante, ou au niveau de celle qui a été détruite, ou encore ailleurs, la bactérie est impuissante à pulluler; on ne remarque rien de spécial dans la zone cicatrisée.

95. — **Atténuation de la bactéridie par le sérum des animanx soumis à l'infection pyocyanique.** *Soc. Biol.*, 1893.

Avec M. Courmont, nous avons démontré que le bacille pyocyanique faisait apparaître dans les humeurs, dans le sérum, des corps propres à affaiblir et ce bacille et la bactéridie.

Ces constatations expliquent, dans quelque mesure, la guérison du charbon réalisée par l'inoculation de ce bacille pyocyanique; cette guérison, ou plutôt cette atténuation, signalée d'abord par le professeur Bouchard, a été obtenue, après lui, par Wood Head et Cartwright Wood, par de Freundenreich, par Blagovestchensky, etc.

96. — **Action dss toxines sur un microbe.** *Soc. Biol.*, 18 juillet 1891.

97. — **Influence des toxines sur l'évolution des germes.** *Archiv. Phys.*, octobre 1891.

J'ai prouvé, avec le professeur Guignard, que si les toxines du bacille du pus bleu gênaient le développement de ce bacille, elles étaient également défavorables à celui de la bactéridie. — Courmont et Nicolas ont confirmé ces faits, ajoutant à ces causes la consommation de l'oxygène, quand il s'agit d'aérobies.

C'est, en somme, faire intervenir la concurrence vitale dans le mécanisme des influences mises en jeu par un microbe pour agir sur un autre microbe.

98. — **Un virus psrmet de résister à un autrs virns. — Ls sérum d'animaux vaccinés contre un microbe atténue un autre microbe.** *Soc. Biol.*, 1893 (voir paragr. 95).

Les humeurs des lapins rendus réfractaires au bacille pyocyanique affaiblissent ls germe du charbon ; ces données portent à penser que, par des procédés de cst ordre, on peut immuniser, à l'aide d'un virus, vis-à-vis des atteintes possibles, futures, d'un autre virus.

Ces idées de vaccination d'une infsction par une autre infection

sont en voie de progression; la clinique nous invite à les adopter.
Il m'a paru intéressant de rappeler celles de nos expériences qui apportaient des arguments à l'appui de cette thèse.

99. — **Vaccination par le sang.** *Mal. pyocyanique*, 1889; avec M. Ruffer.

J'ai été le premier à vacciner avec des toxines, dont la pureté était inattaquable. — Je revendique également cette priorité pour la vaccination par le sang des animaux infectés.

Raynaud n'a pas stérilisé, au cours d'essais de cet ordre; Toussaint a aussi tenté la chose avant nous. Toutefois, il n'a chauffé qu'à 58°, température qui ne détruit pas suffisamment les germes. — Nos expériences échappent à cette objection.

Elles démontrent que, dans le corps de l'animal, les agents pathogènes fabriquent des substances vaccinantes, tout comme dans certaines cultures.

Cette démonstration n'était pas superflue, surtout en 1889, car, les fonctions de ces agents oscillent d'un milieu à l'autre. Le bacille pyocyanique, ici, fait des pigments; là, il n'en fait pas. — Il était donc possible de voir ce bacille engendrer des matières immunisantes dans les bouillons et ne pas en sécréter dans les tissus.

En vaccinant à l'aide des urines des lapins inoculés, M. Bouchard avait prouvé que ces matières naissaient dans l'animal. — Nous avons apporté un complément à cette démonstration, mise en évidence pour la première fois à l'aide de ce virus pyocyanique.

100. — **Toxines dans l'organisme.** Soc. *Biol.*, 4 juillet 1891.

Les expériences de vaccination par le sang, que nous venons de rappeler, la note sur les *Toxines dans l'organisme* que nous mentionnons, etc., prouvent que, dès 1889, 1890, 1891, nous avons établi l'existence des toxines au sein des tissus.

Depuis lors, divers auteurs, Camara Pestana, Bruschettini, etc., pour le tétanos, pour la tuberculoss, etc., ont réalisé des constatations d'un ordre identique qui n'ont fait que confirmer cs qus nous avions avancé. — Ces toxines, pour une part, vaccinent, pour une autre part, créent des désordres, *prédisposent aux maladies*; nous l'avons montré ailleurs. (Voir parag. 138 *bis*.)

101. — **Propriétés vaso-motrices et toxines.** *Acad.* Sc., août 1890, et *Congrès de Berlin.* — (Phagocytoss.)

Mis sur la voie par les observations de M. Bouchard, nous avons établi, avec M. Gley, l'existence des propriétés vaso-motrices des toxines.

La mise en jeu de ces propriétés dans le mécanisms de l'immunité exige une explication.

Les principes bactéricides ou antitoxiques ne sont pas, à notrs avis, les uniques facteurs de l'immunité acquise. — Nous estimons que la phagocytose, qui intervient d'une façon si importante dans l'immunité naturelle, intervient aussi dans cette immunité. Toutefois, nous l'avons dit, nous pensons, en nous basant sur des constatations positives, que cette intervention est le plus souvent secondaire, que les phagocytes englobent, ingèrent des êtres, des parasites, à un moment où ils sont déjà malades par suite des effets des corps germicides issus de l'économie, corps sortant, diffusant plus ou moins librement suivant l'état des capillaires, suivant les toxines vaso-motrices.

Pour nous la phagocytose, telle qu'on l'a comprise au début, telle qu'elle est formulée dans les écrits, consiste dans un englobement des germes, englobement suivi d'une destruction, d'une sorte de digestion intra-cellulaire. Aujourd'hui, on élargit par trop la définition; dès l'instant où l'on fait jouer un rôle à une cellule, dans la question ds l'immunité, on devient phagocytaire.

Cependant, il faut bien qu'on le sache, les humoristes, ceux qui ont soutenu que les qualités nuisibles des humeurs influençaient l'évolution des parasites, ces auteurs ont, en général, toujours admis des relations entre ces humeurs et les tissus.

Pour ma part, je ne me laisserai pas prêter cetts opinion, à savoir que j'ai pu considérer les plasmas en dehors de tout rapport avec les éléments anatomiques. — Ces plasmas sont, en partie, ce que ces éléments les font; ces éléments puisent dans ces plasmas; ils rejettent dans ces plasmas ce qu'ils ne peuvent conserver. — Ce sont là des notions élémentaires, tellement élémentaires qu'on ns peut concevoir qu'on puisse prêter à quelqu'un l'idée de rendre les humeurs absolument indépendantes des cellules.

Admettrs que de ces cellules viennent les principss bactéricides ou antitoxiques, c'est admettre ce que nous avons toujours dit, toujours écrit; il est facile de le prouver : *scripta manent.* — Nous avons toujours proclamé que l'immunité est une propriété cellulaire; nous ne pensions pas, en faisant cetts affirmation, professer la doctrins phagocytairs, quand bien mêms lss antitoxines viendraient dss phagocytes.

La phagocytose, telle qu'on l'a établis, au début, est une théoris esssntiellement intra-cellulairs. — Si vous reconnaissez qus la dsstruction des microbes a lieu en dehors des cellules, dans les plasmas, vous cessez d'être un phagocytaire absolument orthodoxe, à moins ds modifier la doctrine première. — Lcs plasmas ne vivent pas. —

D'où leur viendraient donc les principes que la vaccination fait naître, si ce n'est des éléments anatomiques. — Les textes subsistent; nous sommes prêt à les rappeler, si on le désire.

Ceci dit, nous admettons pleinement, nous le répétons, la phagocytose, acte intra-cellulaire, mais seulement comme l'un des facteurs de l'immunité et non comme le facteur exclusif. — L'état bactéricide, l'état antitoxique constituent d'autres facteurs; de même les insuffisances thermiques, les réactions acides, etc. — Il est probable qu'un certain nombre de ces facteurs sont encore ignorés.

Si je rappelle ces données, c'est qu'elles découlent de plusieurs de mes expériences. (Voir *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, vol. I, chapitres X, XI.)

102. — **Nouvelles recherches sur les actions vaso-motrices des toxines.** *Archiv. Phys.*, **1891.**

RAISONS QUI EXPLIQUENT L'ABSENCE DE LA PHAGOCYTOSE CHEZ LES SUJETS NORMAUX, SON EXISTENCE CHEZ LES VACCINÉS

Quand on dépose sous la peau d'un vacciné du virus pyocyanique, en dehors des modifications que nous avons déjà mentionnées, il se produit un afflux cellulaire considérable; la phagocytose se réalise; cet afflux fait défaut ou est restreint, si l'animal n'est pas vacciné. — J'estime que nos recherches permettent d'expliquer ces différences, suivant la doctrine de M. Bouchard.

Placés dans le tissu conjonctif, les microbes, comme tout agent solide, irritant, excitent les terminaisons nerveuses, à la manière du fragment de bois introduit dans la pulpe d'un doigt. Le système nerveux répond par un réflexe vaso-dilatateur; la vaso-dilatation favorise la sortie du sérum, ainsi que celle des leucocytes, ainsi que la diapédèse. — Dès lors, humeurs et cellules concourent à la défense.

Or, chez les animaux non vaccinés, le bacille pyocyanique, l'expérience le prouve, fonctionne librement; il engendre toutes ses sécrétions, parmi elles celle qui empêche à la vaso-dilatation de se produire. Dès lors, ni le sérum, ni les leucocytes ne peuvent sortir aisément.

Chez les vaccinés, au contraire, l'état bactéricide initial fait que le bacille n'évoluant pas en pleine activité, ainsi que le montre l'expérience, cette sécrétion manque; la dilatation se réalise, avec elle osmose et diapédèse.

On a dit que cette sortie était due aux attractions chimio-tactiques des bacilles, plus encore des toxines.—Nous ne nions pas cette influence; mais nous remarquons que ce qui s'échappe d'abord, c'est la sérosité, substance morte, inerte, incapable d'éprouver des sensations d'attrac-

tion ou de répulsion, à moins de prêter des attributs de vis à ce qui ne vit pas. — D'autre part, si nous estimons que ces influences s'exercent sur les cellules qui sont arrivées dans le tissu conjonctif, il nous est difficils d'admettrs que ces attractions es fassent sentir au travers des parois des capillaires (théorie de M. Bouchard).

On a critiqué nos expériences à l'aide d'un dispositif expérimental un peu simpls. — Nous nous bornons à msntionner l'indication de notre réponse.

103. — Les propriétés vaso-motrices des toxines, à propos du travail de MM. Massart et Bordet. *Soc. Biol.*, octobre 1891, avec M. Gley.

Il nous suffit de rappeler que l'existence des attributs vaso-moteurs des sécrétions microbiennes a été reconnue par des physiologistes, tels que les profs sseurs Morat et Arloing.

M. Morat, dans ses expériences avec M. Doyon, a vu exactement se que nous avions vu, à savoir un effet de constriction.

M. Arloing a observé, avec M. Courmont, à l'aide d'un autre germe, de la dilatation. — C'est cs que j'ai enregistré en substituant les toxines pyocyaniques à la tuberculine.

Remplacer, à l'exempls de nos contradicteurs, les appareils si délicats de Marey, de François-Franck, destinés à l'étude de la circulation, par un fer rouge, c'est, à coup sûr, simplifier la techniqus. — Je doute, cependant, qu'un physiologiste adopts cette technique, malgré ses simplifications.

104. — Moyens propres à immuniser. *Acad. Sc.*, 24 oct. 1887.

Dans cette note, je montre que l'inoculation sous-cutanée d'un virus faible peut vacciner contre l'injection intra-veineuse de ce virus. — Cs travail a fourni un appui solide au principe alors naissant de l'influence des portes d'entrée sur la virulence.

RÉSUMÉ

105 ; 106 — La maladie pyocyanique et l'immunité. (*Traité de médecine* Charcot-Bouchard, chapit. X, XI.

Si l'on veut bisn grouper mes expériences relatives au virus pyocyanique, surtout celles qui ont trait à l'immunité, on verra qu'à l'aids du virus pyocyaniqus, j'ai démontré que l'on peut vacciner en injec-

tant les produits solubles des bactéries, que cette immunité n'est pas due à ces produits eux-mêmes, agissant par leur présence.

Ce même virus a servi à asseoir définitivement la doctrine des principes bactéricides, à prouver que ces principes dérivent de nos cellules, à faire voir que l'immunité est héréditaire, que cette hérédité réside dans une propriété cellulaire, dans la transmission, des organites des générateurs à ceux des engendrés, du pouvoir de sécrétion des corps nuisibles aux germes infectieux.

Ce même virus a été utilisé pour établir que l'accoutumance, que la théorie localistique sont impuissantes à tout expliquer, que les lésions locales sont en rapport avec une résistance naturelle ou acquise, que les humeurs sont propres à jouer le rôle de vaccin, que, dans l'organisme comme dans les bouillons, ces vaccins humoraux sont sécrétés, etc.

Aujourd'hui, la théorie de l'immunité la plus admise est celle qui se trouve basée sur ces faits. — Dès 1890, M. Bouchard l'a exposée en s'appuyant sur ces données. — La découverte capitale, réalisée en dehors de ces recherches poursuivies à la faveur du bacille du pus bleu, n'est autre que la découverte des anti-toxines, c'est-à-dire des corps qui annulent l'effet des sécrétions des microbes, comme les substances bactéricides annulent ceux des êtres infectieux vivants.

Tout récemment, C. Fraenkel, Sobernheim, dont il suffit de citer les noms, formulaient, dans leurs études sur l'immunité cholérique, une conception absolument semblable à celle qui se dégage des faits que nous avons rappelés.

Pour eux comme pour nous, les toxines provoquent l'apparition des principes nocifs aux agents pathogènes; ces principes naissent de la vie des cellules modifiées par le contact de ces toxines. — Lorsque le microbe pénètre pour la seconde ou la troisième fois, son développement est entravé par ces principes, par l'état des humeurs.

C'est alors que, d'après nos observations, la phagocytose intervient. — Son œuvre est d'autant plus facile que les phagocytes luttent contre des bactéries déjà détériorées.

CHAPITRE VI.

BACTÉRIOLOGIE GÉNÉRALE.

ESSAIS DE THÉRAPEUTIQUE.

Après avoir étudié le bacille pyocyaniqus en lui-même, au point de vus ds sa forms, ds sss fonctions, de sa nutrition, des actions exercées sur lui par les agsnts physiques ou chimiques, nous avons vu quellss étaient les causes capables de favoriser son évolution chsz l'animal.

Une fois inoculé, une fois placé dans des conditions favorables de pullulation, de fonctionnement, ce bacille se développs dans l'économie ; nous avons tenté d'éclairer le mécanisme de la maladie, autrement dit des symptômes, des lésions. — Nous avons fixé la part à réserver aux toxines dans la pathogénie ds ces symptômes, de ces lésions. — Nous avons précisé quelles étaient les circonstances propres à influencer la marche, la durée, la gravité du mal.

Une fois le mécanisme ds l'affection établi, nous avons dirigé nos expérisnces dans le but ds savoir par quels procédés on pouvait empêchsr son retour. — L'immunité a fait l'objet ds nos recherches. — Là encore la part des toxines nous est apparue considérable.

Dans les travaux que nous rappelons en ce moment, nous nous sommes efforcé de voir si, à l'aide de ces toxines ou même des germes, il était possible de combattre certains accidents.

107 ; 108. — **Les toxines pyocyaniques élèvent la pression.** *Acad. Sc.*, 23 décembre 1893, avec M. Teissier.

Grâce à ces toxinss j'ai réussi à relever des pressions trop basses, telles que celles que l'on observe dans certaines convalescences, en introduisant dans le derme dss toxines pyocyaniques vaso-constrictives.

Ces applications sont parmi les premières réalisées en mettant en jeu les sécrétions microbiennes.

109. — **Inflammation.** — **Action des produits solubles microbiens sur l'inflammation.** *Soc. Biol.*, 2 juin 1890, et *Congrès de Berlin*, août 1890, avec M. Gamaleïa.

Ces recherches démontrent, d'une part, la possibilité de créer une inflammation, à l'aide de l'huile de croton, sans le secours d'un microbe, d'autre part, la propriété singulière de certaines toxines de faire obstacle au développement de cette inflammation, etc. — Elles font comprendre pourquoi, comment, telle de ces toxines atténue, modère, telle congestion ; pourquoi, comment elle peut agir à titre d'agent curateur.

A la faveur des attributs vaso-constricteurs des produits pyocyaniques, nous avons réussi à nous opposer à l'œdème, à la diapédèse, c'est-à-dire à la réalisation des modifications qui accompagnent les inflammations à leur début.

110. — **Arrêt des hémorrhagies par les toxines.** *Sem. méd.*, août 1894. Voir aussi *Acad. Sc.*, décembre 1893.

Au point de vue des résultats pratiques, thérapeutiques, je me permettrai d'indiquer que, dans quatorze cas, après M. Bouchard, j'ai arrêté des hémorrhagies rebelles aux moyens ordinaires, en injectant des toxines pyocyaniques. — Ces toxines ont probablement agi en resserrant les capillaires, grâce à leurs propriétés vaso-constrictives ; une coagulation obstruant l'ouverture par où le sang s'échappait a pu se former.

111. — **Curation par le sérum des réfractaires.** *Soc. Biol.*, 7 juin 1890. (Réflexions à propos de la communication de M. Richet.)

Dans ce cas, ce ne sont pas les toxines qui sont employées, mais des substances produites par l'économie sous l'influence de ces toxines. Leur rôle, pour être indirect, n'en est pas moins réel. (Voir paragraphes 82, 83 et page 85.) — A l'aide du virus pyocyanique, M. Bouchard, le premier, a établi les attributs curateurs de ce sérum ; j'ai, à sa suite, contribué à asseoir cette importante découverte. (Voir aussi *Traité méd.*, ch. XII.)

---

111 *bis*. — **Action des antiseptiques.** *Soc. Biol.*, 1889.

Une série d'expériences nous a permis de disséquer, d'analyser cette action, de montrer que ces corps influençaient successivement les sécrétions, la pullulation, la nutrition, la vie. (Voir parag. 185 *bis*)

112. — **Bactériothérapie.** *Archiv. Phys.*, 1892.

M. Bouchard a, le prsmier, établi qus l'on pouvait retardsr l'évolution du charbon, en inoculant le bacille du pus bleu ; de tous les côtés, on a confirmé cetts découverte.

Avec M. Guignard, j'ai cherché à sxpliquer ces faits, en prouvant que les toxinss du microbs du pus bleu nuisaient à la bactéridie. — J'ai aussi invoqué ls concurrence vitale, plus tard, la phsgocytose, l'état bsctéricide, etc. — C'est là, pour une part, le mécanisme de cette bactériotbérapie qui, dit-on, aursit, sur l'homme, donné des résultats, dsns la tuberculose, dans la dipbtérie, dans certaines lésions locales, etc. (Voir paragraphe 15).

RÉSUMÉ

112 *bis*. — **La maladie pyocyanique et la pathologie générale infectieuse.** G. Steinheil éditeur, Paris, 1889.

J'ai groupé les principales recberches poursuivies sn me servant du bacille pyocyanogène.

Ces recberches de morphologie, de physiologie bactérienne, d'étiologie, de patbogénie des symptômes, des lésions, ces recberches relatives au mécanisme des conditions d'évolution, de gravité des maladies infectieuses, ces rechsrches ayant pour objet l'immunité, la thérapeutique par les toxines, constituent une œuvre d'ensembls, malgré ls diversité des sujets, malgré la différence surtout apparente des buts poursuivis.

Je ne crois pas qu'un seul microbe possède une biographie aussi complète. — Je ne crois pas qu'un seul microbe ait servi à agiter autant de questions de physiologie pathologique, de pathologie générale.

Par les efforts, par ls tsmps qu'elles m'ont coûté, ces recberches méritaient, je l'ai dit, d'occuper, dans cet exposé, la première, la principale place.

CHAPITRE VII.

PATHOLOGIE INFECTIEUSE SPÉCIALE.

L'observation, d'une part, l'expérimentation d'autre part, m'ont permis d'enregistrer des faits, qui, chacun dans leur sphère, pour un certain nombre au moins, présentent des détails intéressants.

Tantôt, dans ces cas, le microbe a évolué dans tel ou tel appareil, dans tel ou tel système ou viscère; tantôt il s'est répandu dans l'organisme entier.

Il m'a paru utile de signaler quelques-uns de ces faits.

VOIES DIGESTIVES ET ANNEXES.

113. — Angiocholite microbienne de l'homme transportée sur l'animal. Soc *Biol.*, 21 février 1891, avec M. Roger.

J'ai observé, dans le service de M. Bouchard, un malade mort au milieu d'accidents toxiques, infectieux. — A l'autopsie, j'ai recueilli du liquide dans les voies biliaires en pleine suppuration ; ce pus contenait le bacterium coli. — Nous l'avons cultivé, puis grâce à l'injection de la culture dans le cholédoque, nous avons reproduit la maladie, preuve nécessaire, indispensable, car, au moment de la nécropsie, le bacterium coli peut se trouver dans un foie altéré, sans être la cause de cette altération. — Il ne faut pas se contenter, comme on le fait souvent, d'une simple constatation. — Nombre d'auteurs ont confirmé cette manière de voir. — Aujourd'hui, les angiocholites microbiennes, à peine connues il y a quelques années, forment un chapitre classique. — La bile, normale et en quantité et en qualité, s'oppose à l'ascension des germes dans le canal cholédoque; de même la salive, de même le suc pancréatique, l'urine, etc., en s'écoulant dans les canaux de Sténon, de Wirsung, dans l'uretère, etc., protègent mécaniquement ces conduits contre l'inoculation. La diminution de

ces écoulements, les altérations chimiques des humeurs, en les rendant moins antiseptiques, favorisent l'infection.

APPAREIL CIRCULATOIRE.

113 *bis*. — **Lésions cardiaques et tuberculose.** *Soc. Biol.*, 2 avril 1893.

On sait que la question des relations des affections du cœur et de la bacillose est à l'ordre du jour. — J'ai pu observer, chez un animal tuberculeux, une myocardite hypertrophique dont j'ai présenté les pièces.

VOIES RESPIRATOIRES.

114. — **Tuberculose à virulence anomale,** avec M. Roger. *Soc. Biol.*, 26 novembre 1892.

Cette observation met en lumière l'influence de l'espèce animale sur la virulence d'une bactérie.

Dans ce cas, le bacille de Koch avait déterminé, chez l'homme, une tuberculose aiguë à forme pneumonique. Transporté sur le cobaye qui, fréquemment, exalte cette virulence, ce bacille n'a fait naître que des lésions restreintes, à très lente évolution.

115. — **Granulie sans bacille de Koch chez l'homme.** *Soc. Biol.*, 17 octobre 1891.

Un homme meurt dans le service de M. le professeur Bouchard. — A l'autopsie, on constate une tuberculose suraiguë, sans ancien foyer, sans vieux ganglion, sans cicatrice d'aucune sorte, soit dans les poumons, soit ailleurs. — Il a été impossible, sauf erreur, de déceler le bacille de Koch ; or, on a employé les inoculations, les cultures sur des milieux éprouvés pour la tuberculose humaine, les préparations à l'état frais ou après durcissement; ces préparations ont permis de reconnaître le follicule tuberculeux, mais c'est tout. — En outre, on a isolé un bacille de faible virulence, sans aucune ressemblance avec celui de Koch.

Malgré le fait de Kouskow, malgré le nôtre, malgré les pseudotuberculoses de la pathologie comparée, il convient, disions-nous en 1891, d'attendre d'autres observations, avant de conclure.

Toutefois, depuis cette époque, des faits analogues portent à penser qu'il existe chez l'homme, comme chez le cobaye, par exemple, des affections tuberculiformes variées.

Nous ne prétendons pas qu'il y ait des tuberculoses, comme on nous l'a fait dire, sans bacille de Koch. — Non. — La caractéristique de la tuberculose, du tubercule, c'est ce bacille; là où il fait défaut, le tubercule vrai, celui de Laënnec n'existe pas. — On sait parfaitement que la disposition concentrique, que la dégénérescence vitro-caséeuse, que les cellules géantes, que les éléments épithélioïdes, que l'état nodulaire, que la structure folliculaire, ne sont plus des marques spécifiques. — Le bacille est nécessaire. — L'inoculation ne saurait suffire; elle indique simplement, quand elle réussit même en séries, qu'il y a un être vivant, sans préciser son espèce. — Donc pas de tuberculose sans ce bacille.

Mais, il n'est pas impossible que l'on arrive à isoler une entité morbide jusqu'à ce jour confondue avec cette tuberculose. — Supposez la technique moins avancée. — Comment distinguerez-vous les fausses bacilloses du cobaye des véritables? Le parasite est votre unique garantie.

Pourquoi, chez l'homme, ne rencontrerait-on pas une ou plusieurs de ces affections tuberculiformes ? Quel principe s'y oppose ?

Les observations de Kalt, du professeur Hayem, etc., plaident en faveur de cette manière de voir que nous avons soutenue depuis des années avec des faits à l'appui.

116. — **Variations du tubercule.** *Gazette hebdomadaire*, février 1892.

Dans cet article, j'établis comment, de découverte en découverte, on en est venu à montrer que les prétendues caractéristiques anatomiques du tubercule n'existaient pas ; je montre comment le nodule, le follicule, les zones concentriques, l'élément épithélioïde, la cellule géante, l'état vitro-caséeux, l'inoculation en séries, caractères qui se retrouvent dans la morve, l'infection purulente, la syphilis, certaines infections granuleuses, devaient céder le pas au bacille, non à un bacille quelconque, mais à celui qui offre les réactions, les modes de développement assignés par Koch.

117. — **Pseudo-tuberculose bacillaire.** *Acad. Sc.*, 19 mars 1888.

Nous avons étudié, M. Roger et moi, une maladie du lapin et du cobaye, produite par un bacille complètement différent de celui de Koch. — Ce bacille inoculé fait naître des nodules tuberculeux.

Plusieurs auteurs ont vu ultérieurement ce que nous avons avancé. Depuis cette époque, la classe des pseudo-tuberculoses s'est notablement étendue; elle a élargi le cadre de la pathologie comparée, en

nous révélant des types morbides nouveaux. D'autrs part, elle a fait éviter des erreurs, en apprenant qus l'aspect à l'œil nu, que le succès de l'inoculation étaient incapables de déceler l'identité de l'infsction tuberculeuse.

118. — **Bacille d'Eberth dans un épanchement pleural.** *Soc. méd. des hôpitaux*, 17 avril 1891, avec M. Roger.

Chez un malads tuberculeux, ayant su, deux mois auparavant, une dothiénentérie douteuse, assez mal caractérisés, les signes d'un épanchement pleural ont provoqué une ponction qui a permis d'isoler un bacille répondant, en tous points, au bacills d'Eberth.

A l'époque où ce fait a été signalé, les idées de spécificité étaient moins ébranlées qu'aujourd'hui. Il a fourni un argument en faveur de cette thèse, à savoir qu'un agent pathogène, qui engendrs une maladie spéciale, précise, peut aussi causer une affection banale.

119. — **Toxines causes des inflammations des séreuses.** *Soc. Biol.*, 21 juillet 1894.

En regard ds l'obssrvation 118 qui met sn évidencs le rôle d'un être infectieux vivant dans la genèse d'une pleurésie, js placs des recherches que j'ai déjà signalées, recherches destinées à indiquer que ces membranes séreuses, que les infections détériorent, peuvent également être altérées par les produits des germes.

A coup sûr, lorsqu'on ne décèle ni le microbe primitif, ni un microbe venu secondairement dans ces foyers développés au cours d'une fièvre, il est légitime de supposer que ces microbes ont disparu sous l'influence de l'âgs, de la durée, du défaut d'aliments, de l'état bactéricide ; il est possible de les imaginer inclus dans les néo-membranes, dans les parois. — Les faits que je rapporte indiquent qu'une autre explication peut intervenir ; ces foyers peuvent être créés par les produits solubles ; ils peuvent, parfois, n'avoir jamais renfermé de bactéries.

VOIES URINAIRES.

120. — **La bactérie commune des infections urinaires. — Bacterium coli.** *Soc. Biol.*, 19 décembre 1891, en collaboration avec M. le professeur Bouchard.

Il nous appartient d'avoir démontré que cette bactéris était capabls de fabriquer des gaz, surtout lorsqu'on lui impose la vie anaérobie.

— C'est là un fait et d'un intérêt pratique et d'un intérêt théorique ; cette propriété est propre, en effet, à expliquer certaines pneumaturies.

De plus, nous avons fixé les limites de la résistance de cette bactérie au sublimé, au naphtol, à l'acide borique, au froid, à la chaleur, etc. ; nous avons recherché l'influence de la lumière sur son évolution, etc.

L'importance de ce parasite, hôte constant de nos cavités, donne à ces recherches un intérêt particulier.

INFECTIONS GÉNÉRALES.

120 *bis*. — **Quatre infections distinctes chez un chien diabétique.** Soc. *Biol.*, 4 mars 1892.

Sur un même animal, rendu glycosurique par l'ablation du pancréas, j'ai vu, avec Gley, évoluer deux staphylocoques, le blanc, le doré, en outre, le bacterium coli, le bacille de la tuberculose.

Cette observation nous a paru reproduire expérimentalement la prédisposition aux processus infectieux de l'homme atteint de diabète.

La débilité résultant de la suppression d'une glande, dont l'importance physiologique dans les métamorphoses alimentaires est notable, l'action du sucre et sur le terrain et sur le microbe constituent des faits rendus indéniables par plusieurs expériences ; ces notions permettent de comprendre les processus pathogéniques de la prédisposition considérable, pour les virus, qui dérive de la glycosurie.

121. — **Tumeurs et microbes.** Soc. *Biol.*, 12 juillet 1890, avec M. Gley.

Des staphylocoques, greffés sur des ostéo-sarcomes, provoquent l'ulcération, la suppuration de ces tumeurs. — M. Verneuil a soutenu des idées semblables.

Je ne parle pas ici de recherches plus ou moins analogues, simplement mentionnées dans le *Traité de médecine* de MM. Charcot et Bouchard (voir ce traité, chapitre IV). — Je ne parle pas de tentatives effectuées pour prouver la nature parasitaire de la mélanose. — Nous avons, en effet, réussi des cultures, mais très imparfaitement ; nous avons échoué dans les tentatives d'inoculation ; nous avons vu, avec M. Babinski, les éléments que d'autres ont décrits à titre de parasites. Toutefois, nous nous sommes gardés de formuler une affirmation dans une question qui, en dépit du nombre des travailleurs, s'obstine à demeurer obscure.

122. — **Éruption vésiculeuse hémorrhagique.** *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, vol. I, 1892.

Chez un adulte atteint d'un embarras gastrique, j'ai retiré, du liquide de plusieurs vésicules cutanées remplies de sang, le staphylococcus aureus à l'état de pureté, staphylococcus très abondant, devenu hémorrhagipare. — Le malade ne portait pas d'autre lésion.

J'ai ainsi contribué à établir que des bactéries vulgaires étaient susceptibles ds s'éduquer, d'acquérir des attributs spéciaux, de devenir hémorrhagipares ou pyogènes.

C'est là l'opinion qus j'ai soutenue à l'encontre de différents auteurs qui exigent l'association d'un germe venu secondairement, en particulier du bacille de Hlava, pour provoquer des extravasations sanguines (voir paragr. 58).

123. — **Purpura expérimental.** Soc. *Biol.*, 14 mai 1892.

J'ai pu réaliser, js l'ai indiqué, les principaux types hémorrhagiques de l'infection, en particulier le type cutané, le purpura, chez des animaux privés de poils, chez les anguilles, soit à l'aide d'une bactérie, soit à l'aide de ses toxines.

La réunion, dans une même toxine, d'attributs vaso-moteurs, nerveux, d'attributs modificateurs de la circulation, comme de la structurs des tissus, comme de la crase du sang, met en lumière les raisons qui ont porté les pathologistes à invoquer, pour faire comprendre ce purpura, des théories multiples, médullaire, anatomique, chimique, etc.

124. — **Formes principales de l'infection hémorrhagique.** Soc. *Biol.*, 7 mai 1894.

J'ai également pu faire naître, je le rappelle à nouveau, l'hématurie, l'entérorrhagie, etc. — J'ai expliqué ces accidsnts par la mise en jeu des nerfs des capillaires, par les changements de pression, par les altérations soit du liquide sanguin, soit des tuniques des vaisseaux, etc.

125. — **Ophtalmie bactérienne.** *Traité de médecine* Charcot-Bouchard, vol. I, 1892.

Cette ophtalmie, causée par le développement du bacille pyocyanique, rappelle cs qui se passe chez l'homme, dans la variole par

exemple. — Elle reproduit l'un des types de ces altérations qui, au cours des infections, détériorent les organes des sens ; elle révèle le mécanisme de ces détériorations.

Ainsi, la clinique, chez l'animal comme chez l'homme, pour ces lésions muqueuses, pour ces hémorrhagies de l'infection, aboutit aux mêmes résultats. — Il est utile de le constater, attendu que, sur cet animal, on peut faire naître à sa guise un accident donné, faculté qui permet de l'étudier dans ses détails.

126. — **Pyohémie. — Démonstration de l'existence du même microbe dans le pus d'un phlegmon de l'œil et dans celui d'arthrites multiples des doigts.** Soc. *Clin.*, 1884, avec M. Cayla.

Les faits de cet ordre, aujourd'hui, sont chose banale. En 1884, la partie bactériologique de cette catégorie d'observations était rudimentaire.

S'agissait-il de germes spécifiques ou vulgaires ? S'agissait-il du même agent évoluant dans différents foyers ou d'un parasite unique ? S'agissait-il d'un microphyte venu du dehors ou de nos cavités ? Toutes ces questions, d'autres encore, étaient alors dans la plus grande obscurité.

Il fallait réaliser des observations, des expériences permettant de les résoudre. — Je m'y suis employé de mon mieux ; le fait que je viens de rappeler le prouve ; j'ai, dans ce cas, isolé l'aureus.

127. — **Un cas de suppuration bleue.** Soc. *Anat.*, 22 décembre 1882, avec M. Capitan.

Aux preuves de Gessard nous avons ajouté de nouveaux arguments. — Par des procédés tout récents à cette époque, nous avons établi la nature parasitaire de cette suppuration ; ces procédés sont actuellement connus de tous. — Aussi, je le répète, pour juger de la valeur d'une recherche, il faut se reporter à l'état de la science au moment où elle a été réalisée.

128. — **Maladie pyocyanique chez l'homme.** Soc. *Biol.*, 26 juillet 1890.

En dehors de ses localisations sur les plaies, le bacille du pus bleu peut causer une infection générale. — Rencontré, chez l'homme, dans le sang, dans la bouche, dans l'oreille, dans le poumon, dans les intestins, dans les articulations, etc., ce bacille est parfois associé à d'autres germes ; parfois, aussi, il existe seul comme dans les obser-

vations de Ehlers, Martha, Neumann, Ernst, Calmette, Œttinger, etc. — Chez la plupart des espèces, il cause des hémorrhagies, de l'albuminurie, de la diarrhée, etc. ; les plus grandes analogies existent entre la symptomatologie de l'homme et de l'animal.

Je puis ajouter que, depuis cette époque, j'ai pu constater, sur notre organisme, le pouvoir pyrétogène de ce bacille, tandis que M. Bouchard a établi, chez l'homme, la puissance hémostatique des sécrétions de ce parasite.

Il est permis de supposer que, si on ne peut se tromper, quand, en s'appuyant sur les réactions colorées, on affirme sa présence, il est possible qu'on le méconnaisse, lorsqu'il ne fabrique pas de pigment; comme cette condition se réalise assez souvent, il est à croire que l'existence de ce microphyte, chez nous, est moins rare qu'on ne le croit.

129. — **Recherches sur la nature de certaines formes de rhumatisme subaigu ou chronique.** *Congrès de Marseille*, Assoc. Franç., août, septembre 1891, en collaboration avec M. le professeur Bouchard.

Nous avons démontré la présence fréquente du staphylococcus albus dans ces arthropathies. — D'autre part, nous avons rapproché de ces données les lésions infectieuses des articulations, lésions produites par nous, lésions si analogues à celles du rhumatisme chez l'homme.

Toutefois nous n'avons pas conclu d'une façon certaine, bien que nous soyons portés à penser que certains rhumatismes sont dus à l'intervention primitive ou secondaire de germes vulgaires, habitant en nous.

Nombre d'auteurs, depuis cette époque, ont constaté des faits identiques.

130. — **Découverte du microbe de la morve. — Culture de ce microbe. — Transmission de la maladie à l'aide des liquides de culture.** *Acad. méd.*, décembre 1882 ; avec MM. Bouchard et Capitan.

Nous avons fait apparaître la maladie en inoculant un germe recueilli sur une lésion morveuse. — Des critiques ont porté sur l'insuffisance de la description de la forme de ce germe. — On a paru ignorer et le polymorphisme et l'influence des milieux, surtout de ceux qu'on employait de préférence il y a dix ans et plus. On s'est efforcé de s'attacher à ces détails, alors que des cinquièmes, sixièmes cultures, inoculées à l'âne, reproduisaient, devant la Commission, comme entre les mains de M. Arloing, l'affection typique sur le soli-

pède. — Quand on juge ces questions, je l'ai dit, il est élémentaire de se reporter à l'époque où les faits se sont passés.

Du reste, M. Bouley, rapporteur de cette Commission, qui comprenait, en outre, MM. Villemin et Vulpian, a conclu affirmativement le 30 octobre 1883, après les expériences de contrôle de l'École d'Alfort.

Plus tard, ayant repris d'anciennes cultures conservées depuis lors, nous avons réussi à leur reconnaître les caractères plus récemment assignés au germe de cette zoonose, spécialement ceux qu'ont indiqués Schutz et Löffler, qui, découvrant parallèlement à nous ce bacille, l'ont à coup sûr mieux décrit en raison de leur technique plus parfaite, sans toutefois réaliser une reproduction aussi typique sur l'animal de choix, sur le solipède.

131. — **Inoculation de la morve de l'homme au cobaye.** *Soc. Anat.*, 30 novembre 1883, avec M. Capitan.

Dans cette communication, nous avons insisté, dès ce moment, sur les différences que pouvaient offrir les altérations, suivant que la bactérie pénètre, chez le cobaye, par telle ou telle porte. — Nous avons plus tard repris ces notions relatives au rôle des portes d'entrée, pour en faire saisir l'importance et dans la genèse de l'immunité et dans celle du caractère des maladies. — Plus récemment, on a tiré de cette réceptivité du cobaye vis-à-vis de la morve des avantages pratiques, permettant d'asseoir le diagnostic sur des bases irrécusables.

Ajoutons que nos recherches sur la Morve ont eu pour point de départ un cas de morve humaine.

132. — **Septicémie gangréneuse. — Infection secondaire au cours d'une fièvre typhoïde.** *Soc. Clin.*, 1886, avec M. Brissaud.

Trois points intéressants sont à relever dans cette communication : 1° la rareté de cette complication : 2° l'absence de lésions intestinales chez des sujets porteurs, en pleine épidémie, du reste, de tous les signes de la dothiénentérie ; 3° la multiplicité des germes, l'association bactérienne.

Depuis cette époque on a reconnu que le bacille d'Eberth pouvait évoluer sans léser l'intestin; d'un autre côté, le rôle des associations microbiennes s'est singulièrement accru. — Ce que nous avancions, en 1886, a reçu pleine confirmation; nous avons été parmi les défenseurs de la première heure d'opinions qui, à l'heure présente, sont si universellement acceptées qu'elles paraissent très anciennes.

133. — Tuberculose et morve. — Inoculation; réinoculation. — Différences avec la syphilis. *Revue méd.*, juin 1885.

J'ai montré qu'il était possible de réinoculer la tuberculose ou la morve à un sujet en puissance de ces maladies. — Ces doctrines ont été confirmées par M. Arloing, par MM. Cadéac et Mallet.

M. Arloing a cependant fait une objection à notre technique. — Il pense que les bacilles déposés, lors de la seconde inoculation, ont pu vivre *in situ*. — Toutefois, leur nombre, la marche des lésions prouvent qu'ils ont réellement prospéré, sans venir d'ailleurs. — L'objection n'est donc que possible ; elle n'est pas démontrée, d'autant que, dans un cas, l'examen de ces bacilles eut lieu neuf semaines après cette réinoculation.

Nos conclusions n'empêchent point l'idée de vaccination ; ceux qui nous ont prêté cette opinion ont prouvé qu'ils avaient lu bien légèrement (1).

Koch a affirmé que les inoculations successives s'éteignaient, après avoir présenté des aspects singuliers. — Malgré les lacunes de la démonstration, je rappelle ici que j'ai insisté sur les différences des virus inoculés, sur l'inégalité des espaces compris entre ces inoculations, etc., sur la dissemblance des conditions dans lesquelles ont été faites ces recherches et les miennes.

La durée du temps qui s'écoule entre ces inoculations a de l'importance, car, au début, l'animal peut être prédisposé ; la résistance, on le sait, s'établit lentement.

Du reste, si, dans les recherches de Koch, on voit que la réinoculation réussit, on voit également qu'elle ne réussit pas indéfiniment ; elle est, en tout cas, plus aisée à obtenir que dans la syphilis.

Il est probable que, dans l'affection vénérienne, les produits vaccinants prédominent, tandis que, dans la bacillose, les substances prédisposantes tiennent une assez large place ; les effets hâtifs de la tuberculine tendent à le prouver.

On sait aujourd'hui que, parmi les toxines, les unes augmentent la résistance, alors que les autres la font fléchir. — Éclairées par ces données, nos expériences comportent d'intéressants renseignements d'un ordre tout à fait général.

(1) Depuis cette époque, on a vacciné ; on a amélioré, guéri, on l'a dit, des tuberculoses locales, même générales. — Après d'autres, j'ai injecté du sang de chien ayant reçu du virus bacillaire ; j'en ai injecté dans les arthrites tuberculeuses d'un lapin ; j'ai vu ces arthrites diminuer un peu ; néanmoins, ce lapin est mort ; personnellement, je n'ai tenté que cette expérience, d'ailleurs insuffisante.

134. — **Septicémie consécutive au charbon.** *Soc. Biol.*, 2 août 1884.

135. — **Une septicémie expérimentale.** Paris, 1885. Thèse inaugurale.

J'ai indiqué, dans ce travail, des tentatives, absolument négatives du reste, de thérapeutique antiseptique. — J'ai introduit, en variant les procédés, des corps qui se montrent bactéricides *in vitro*, soit isolément, soit en les associant; je n'ai obtenu aucun résultat satisfaisant. — J'ai eu le même insuccès pour la maladie pyocyanique, malgré une marche plus lente de l'infection.

Dès 1884, — dans ces questions, cette date est relativement ancienne, — j'ai pu montrer, à l'aide de faits précis, qu'une infection, le charbon, favorisait parfois, au moment de la mort, le développement d'un germe secondaire.

On trouvera également, dans ce travail, des données relatives à la transmission placentaire, aux toxines, aux portes d'entrée, données qui, surtout en tenant compte de l'époque de leur publication, offrent un intérêt réel, attendu que les documents positifs, relatifs à ces sujets, étaient alors des plus rares.

Si on avait eu présents à l'esprit ces faits concernant l'insuccès des antiseptiques, certains médecins ne se seraient pas étonnés, quelques années plus tard, de voir le mercure administré à des syphilitiques ne pas entraver, chez ces syphilitiques, l'évolution du streptocoque. — De même, la pullulation d'une bactérie, sur un terrain qui vient d'être contaminé par un autre agent, aurait paru chose moins nouvelle.

135 *bis*. — **Étiologie des oreillons** *Soc. Biol.*, 28 mai et décembre 1881, avec M. Capitan.

Dans cette affection, nous avons reconnu que les humeurs internes n'étaient pas toujours stériles, sans nous permettre de dire, faute de pouvoir reproduire la maladie, que ces germes étaient pathogènes. — Karth, Aldman, Bordas, etc., ont apporté des confirmations; quelques auteurs ont conclu aux relations de cause à effet. — Nous nous sommes gardés de le faire, bien qu'on nous ait quelquefois prêté cette opinion.

136. — **Diffusion des microbes dans l'organisme. — Influence du genre de mort.** *Soc. Biol.*, 17 décembre 1892.

Les germes se diffusent plus ou moins vite dans l'organisme, au moment de l'agonie ou après la mort.

Nous avons montré que les affections qui portent sur l'intestin facilitent, comme on pouvait le prévoir, cette diffusion; l'ablation partielle ou totale du tube digestif agit sur elle. — Les intoxications la modifient également.

Ces faits vérifiés, puis étendus, permettent de prévoir la rapidité de la putréfaction, le danger de certains cadavres. — D'autre part, ces résultats font éviter des erreurs; ils révèlent les infections post-mortem.

137. — **Substitution d'un germe à un autre au moment de la mort.** Soc. *Biol.*, février 1894, avec M. Veillon. (Voir: Cirrhose atrophique améliorée. Soc. *Biol.*, 1894.)

Cette observation comporte, à côté des considérations théoriques, un enseignement pratique, à savoir que, même dans les heures qui suivent le décès, on peut recueillir des parasites qui n'ont rien à voir avec l'agent causal de la maladie qui a conduit à la mort.

A l'instant précis où ce que nous appelons la mort survient, nos éléments anatomiques, pour une part, sont avariés depuis longtemps. — D'un autre côté, un certain nombre de ces éléments continuent à vivre au delà de la cessation du fonctionnement du cœur. — Les milieux, changés pendant la maladie, changent encore après sa terminaison; cette succession de milieux, sans parler de la chute des barrières épithéliales, explique pourquoi une des nombreuses bactéries incluses dans nos cavités, dans l'intestin, peut se mettre à pulluler et remplacer un germe qui jusque-là fourmillait dans les humeurs.

Dans notre cas, on avait retiré du liquide ascitique d'un malade, un jour avant la mort, d'abondants pneumocoques; ce malade ayant succombé, on n'a plus découvert, au bout d'une heure, dans ce liquide, que le bacterium coli.

On sait le rôle sans cesse croissant de ces associations chez le vivant. — Ce rôle, découvert par MM. Bouchard, Roger, Monti, par nous-même, s'étend tous les jours; on l'invoque aujourd'hui dans la genèse du choléra, de la fièvre typhoïde, etc.

138. — **Répartition dss microbss dans l'organisme pendant la vie. — Mécanisme des sffets de la révulsion**, avec M. Duclert; inédit, 1894.

Des expériences nous ont révélé l'importance des irritations préalables sur la répartition des germes.

Un rein cautérisé contient beaucoup plus de bactéries qu'un rein sain, quand on les injecte dans les vaisseaux. — La révulsion, l'ignipuncture les attirent dans les tissus sous-jacents. — Grâce à

ces procédés, nous avons pu, assez rarement, du reste, prolonger l'existence des sujets infectés.

Les agents pathogènes, répandus partout chez les témoins, viennent se localiser, pour une part, dans le tissu conjonctif voisin de la cautérisation, épargnant ainsi les viscères, les tissus importants chez les sujets soumis à la révulsion. — Il s'agit probablement là de modifications circulatoires ou nutritives.

Si on pousse trop loin la révulsion, on dépasse le but. — C'est ainsi que si on cautérise trop fortement la région lombaire droite, non seulement on décèle plus de microphytes dans les mailles cellulaires sous-jacentes, mais encore dans le rein de ce côté droit. — Par contre, le poumon, le foie, la rate, etc., en renferment moins que chez les sujets non cautérisés.

Ces expériences, évidemment, ne réussissent pas toujours ; elles échouent en particulier, quand la maladie évolue trop vite ; elles sont, d'ailleurs, pour notre part, insuffisantes numériquement. — Il faut employer un virus peu abondant, peu virulent, chez un sujet en bonne santé.

L'histoire des abcès dits de fixation, abcès préconisés par le professeur Fochier, est éclairée par ces données.

138 *bis*. — Associations microbiennes. *Journal de chimie*, 1889.

Je me suis efforcé de mettre en évidence le rôle de ces associations, de montrer que les germes secondaires, le plus souvent non spécifiques, venaient, en général, de nos cavités ouvertes. — J'ai signalé le mécanisme mis en jeu par l'infection pour appeler l'infection, *la prédisposition créée par les toxines*. — M. Bouchard, le premier, a fait voir que les toxines d'un microbe facilitent son évolution ; dans ce but, *il s'est servi du bacille pyocyanogène ;* il a prouvé aussi que les ferments figurés digestifs aident au développement des agents du pus. — M. Roger a établi, plus que tout autre, l'importance de ces données.

RÉSUMÉ. — En somme il nous a été donné d'explorer nombre de points du domaine de l'infection ; nous avons pu suivre ce processus infectieux dans les voies digestives, dans le foie, dans les poumons, dans la plèvre, dans la vessie, dans le rein, sur la peau, sur les muqueuses, etc. ; nous avons pu l'étudier dans ses manifestations générales, diabète, rhumatisme, tuberculose, morve, septicémie, oreillons, etc. ; nous avons pu envisager les virus non spécifiques et les spécifiques, leurs localisations, leurs associations, etc.

CHAPITRE VIII.

PATHOLOGIE INTERNE. — CLINIQUE. PATHOLOGIE COMPARÉE. PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE.

La pathologie interne, la clinique, la pathologie comparée, la patbologie expérimentale, en dehors de l'infection, nous ont conduit à observer des faits qui méritent, pour un certain nombre, d'être rappelés.

VOIES DIGESTIVES ET ANNEXES.

139. — **Fièvre de digestion.** — **La fièvre.** *Journal de chimie*, 1889, et *Traité de médecine*, 1er volume.

Attaché pendant deux ans à un dispensaire d'enfants, j'ai étudié cette fièvre; j'ai surtout mis en évidence les heureux effets de l'hygiène alimentaire, des antiseptiques insolubles, infiniment plus utiles que la quinine, malgré l'allure intermittente du phénomène, dont j'ai précisé la marche. — J'ai ainsi contribué à prouver que, chez l'homme, des sécrétions gastriques, en partie bactériennes à la vérité, étaient pyrétogènes. — J'ai, également, fourni la démonstration expérimentale de cette donnée, à savoir que les produits de la cellule organique, comme ceux de la cellule microbienne étaient thermogènes. (Voir paragraphes, 167, 168, 170.)

140. — **Urée et cancer de l'estomac,** en collaboration avec M. Crochet. Exposé des Titres, 1892.

A la suite du travail de Rommelaere, soutenant que dans le cancer gastrique l'urée fléchissait, une série de recherches discordantes ont paru.

Chez un malade du service de M. Bouchard, j'ai pu voir cette urée tomber à 5, 3, 2 gr. 80, par vingt-quatre heures; l'alimentation consistait en un litre de lait que des vomissements incessants reje-

taient en partie. — A la fin de la vie, le chiffre s'est élevé soudainement, passant, de la veille au lendemain, de 5 à 15 grammes, sans qu'il y ait eu augmentation dans les aliments.

Ces oscillations ont été dues, pensons-nous, à ce que le malade, à un moment donné, a attaqué, détruit sa charpente, ses éléments anatomiques. — Ainsi, en dehors de la gastrite, de l'inanition, des vomissements, etc., il faut songer à cette cause d'erreur ; l'urée peut avoir pour origine la mise en circulation des principes organiques constitutifs du corps.

141. — **Colite à forme cachectique.** *Congrès de Caen*, Assoc. Franç., août 1894.

J'insiste dans ce travail sur la fréquence de la colite pseudo-membraneuse, fréquence que m'a confirmée le professeur Dieulafoy. — J'insiste sur la durée du mal, sur l'aspect cachectique de certains malades, que le défaut de nutrition indiqué par le professeur G. Sée, que l'inanition résultant de l'état du tube digestif, que l'auto-intoxication conduisent à un amaigrissement, à un dépérissement, qui peuvent faire penser, mais à tort, à la tuberculose.

142. — **Folie hépatique.** Soc. *Biol.*, 30 juillet 1894.

Les aliénistes décrivent aujourd'hui cette folie que j'ai signalée en me basant sur les relations d'un délire apyrétique tranquille et de l'état du foie chez plusieurs malades atteints de cirrhose ou de cancer hépatique. — Les améliorations de ces affections concordaient avec celles de ce délire.

J'ai rangé cette folie, due à l'absence de destruction des poisons par le foie, à côté de la folie brightique, attribuable au défaut d'élimination.

142 *bis*. — **Affection digestive expérimentale d'origine alimentaire.** Assoc. Franç., Besançon, août 1893.

J'ai montré que l'intolérance du lait pouvait faire naître une maladie caractérisée par la chute des poils, l'albuminurie, la diarrhée ou la constipation, l'amaigrissement, etc. — On a ainsi un moyen de créer une affection d'un ordre tout particulier, qui, pour une part, reproduit des accidents connus dans la pathologie de l'homme. — En dehors des infections, on possède peu d'exemples de cette nature ; on fait rarement naître une entité morbide expérimentale de cette catégorie.

143. — **Diabète expérimental et diabète humain.** *Soc. Biol.*, 21 octobre 1893.

J'ai montré, en m'appuyant sur la prédisposition à l'infection, sur les lésions du foie, des reins, sur l'amaigrissement, sur la polyurie, etc., les analogies considérables existant entre le diabète humain et celui qui s'observe chez les animaux privés de pancréas.

144. — **Glycosurie pancréatique d'origine infectieuse.** *Soc. Biol.*, 1894, avec M. Carnot.

J'ai pu réaliser, dans des cas rares difficiles à obtenir, une glycosurie ordinairement passagère, en inoculant des microbes dans le canal de Wirsung. — Ces microbes agissent en détruisant le pancréas ; ils agissent comme agiraient un corps chimique ou physique, un liquide coagulant, un bistouri, tout agent capable de supprimer ce viscère.

Cette expérience met en lumière, d'une part, l'importance de la cellule, d'autre part, le rôle secondaire du parasite. — Ce qui domine la question, ce sont les propriétés du pancréas.

Il est à remarquer que l'abouchement du conduit de Wirsung dans l'intestin rend sa contamination possible, à la façon de celle du cholédoque. — Il ne s'agit pas là d'une pure curiosité d'expérimentateur.

145.— **Étude sur le volume croissant des rates dans les inoculations en séries du virus tuberculeux.** *Soc. Anat.*, 1883, en collaboration avec M. Capitan.

Ces recherches, poursuivies à une époque où le bacille de Koch n'était pas isolé, ont apporté un argument en faveur de la nature infectieuse de la tuberculose. — Plus la maladie évoluait rapidement, plus la virulence était grande, plus la rate, dont les rapports avec l'infection sont connus depuis longtemps, était volumineuse.

VOIES RESPIRATOIRES.

146. — **Mécanisme de la suppuration des poumons.** *Rev. méd.*, janvier 1893, avec M. Ducamp.

Cette étude met en évidence le rôle des infections secondaires, des associations microbiennes (voir paragraphe 138 *bis*), rôle dont l'importance ne cesse de s'accroître. — Elle met également en évidence la contingence de la propriété pyogène, principe aujourd'hui admis.

VOIES GÉNITO-URINAIRES.

147. — **Urémie ; hypertrophie de la prostate ; vessie rétractée ; parois des uretères épaissies.** *Soc. Anat.*, 2 mars 1883.

Cette observation apprend qu'un malade peut vivre avec des parcelles de reins absolument infimes. — Elle prouve l'importance de la lenteur dans les processus de destruction ; elle révèle que, dans ces conditions, nos viscères sont pourvus d'un réel luxe, d'une véritable surabondance de tissus. — La physiologie, en établissant qu'une fraction de pancréas ou de corps thyroïde empêche la glycosurie ou le myxœdème, concourt à cette démonstration.

SYSTÈME NERVEUX.

148. — **Hémorrhagie cérébrale chez un lapin.** *Soc. Biol.*, 1891, en collaboration avec M. Laborde.

Cette réalisation expérimentale d'une extravasation sanguine dans les hémisphères permet de comprendre la genèse de certaines paralysies observées au cours des fièvres.

Dans ce cas le bacille pyocyanique, par ses attributs hémorrhagipares, par ses actions dyscrasiques, par les modifications qu'il imprime à la pression, peut-être à la faveur d'embolies capillaires, etc., a causé un épanchement sanguin intra-cérébral. — En provoquant un spasme vaso-moteur, les toxines, qui influencent, comme nous l'avons découvert, les nerfs des vaisseaux, peuvent aussi déterminer, sans lésion visible, des désordres nerveux passagers, dus à l'anémie de telle ou telle région, de tel ou tel centre.

149. — **Désordres moteurs ; mouvements de rotation. — Lésions explicatives du mésocéphale.** *Soc. Biol.*, 1890, avec M. Laborde.

Ces phénomènes se sont passés chez un lapin qui a offert, en clinique comparée, des désordres connus des physiologistes. — Ce lapin avait reçu le bacille pyocyanique dans les veines. — Cette observation prouve que l'infection est capable de faire apparaître les perturbations les plus spéciales.

Les procédés pathogéniques invoqués au paragraphe 148 font saisir le mécanisme de ces perturbations.

150. — **Caractères cliniques de la paralysie pyocyanique.** Soc. *Biol.*, 10 mars 1888 ; avec M. Babinski.

On a souvent dit que sur l'animal on ne reproduisait pas ce qu'on observe chez l'homme ; on a soutenu qu'on créait des symptômes, des lésions, non des maladies, des types cliniques. — Notre but a été de prouver la fausseté de cette affirmation.

Nous n'avons pas seulement réalisé, entre autres phénomènes, une paralysie quelconque, mais du spasme, de la doulsur à la traction, des contractures avec membres en flexion, dss rétractions tendineuses analogues à celles décrites par M. Charcot, de la rétention d'urine, de l'atrophie musculaire apparente, etc. D'ailleurs, tous les procédés d'exploration ont ici été mis en œuvre, électricité, percussion des tendons, etc.

151. — **Méningite suppnrée latente chez nn pneumoniqne.** Soc. *Anat.*, 23 juin 1882.

Cette observation a paru à l'époque où Bozzolo, invoquant déjà l'action microbienne, publiait son important mémoire sur les complications nerveuses de la pnsumonie. — Elle a fourni un argument en faveur de la fréquence de ces complications, dont la démonstration est aujourd'hui parachevée.

152. — **Tumeur dn cervelet.** Soc. *Anat.*, 10 novembre 1882, en collaboration avec M. Faisans.

Cette tumeur était un sarcome avec grande poche kystiqus. Ls liquide contenait 70 grammes pour 1000 de matières fixes, 60,20 d'éléments albuminoïdes, 9,80 de sels minéraux.

En raison de la titubation considérable présentés par le malads, on avait pensé, suivant l'opinion de Nothnagel, à uns altération portant sur les vermis. — L'autopsie à pleine ment justifié ce diagnostic.

Il convient de signaler aussi le phénomène ds Cheyne-Stokes relevé sur ce malade par Lasègue, dont nous avions l'honneur d'être alors l'interne.

En somme, cette observation concourt à fixer, à préciser, les localisations cérébelleuses.

153. — **Sclérose médullaire systématique combinée.** *Rev. de Méd.*, novembre 1888, avec M. Babinski.

J'ai observé, dans le service de M. Bouchard, un malade qui aux signes d'ataxie locomotrice joignait une énorme exagération des réflexes. — La nécropsie a montré une sclérose frappant et les cordons postérieurs et les cordons latéraux; l'aire de cette sclérose était plus grande que celle des dégénérescences secondaires; de plus, le processus histologique était autre, en particulier pour le cordon de Türck.

L'obscurité, qui régnait à l'époque sur ces scléroses combinées, obscurité qui est loin d'être complètement dissipée, a donné à ce fait un réel intérêt.

MALADIES GÉNÉRALES.

154. — **Étude sur la pathogénie de certaines douleurs osseuses.** *Arch. méd.*, décembre 1882, avec le professeur Guignard.

Les phtisiques, les diabétiques, en dehors des névralgies, éprouvent quelquefois des douleurs sur le trajet des os, à la pression en particulier. — D'une part nous avons fixé les caractères de ces douleurs; d'autre part, nous avons prouvé l'abondance des acides urinaires, de l'acide lactique spécialement, chez ces sujets. — De là l'hypothèse d'une action de ces acides sur la charpente minérale, phosphatique, hypothèse basée sur la phosphaturie des tuberculeux, des glycosuriques, sur nos analyses, sur les travaux de MM. Bouchard, Teissier, Heitzmann, Dufourt, Morat, etc.

155. — **Altérations cutanées dans le myxœdème.** Voir Gley. *Soc. Biol.*, 1893.

J'ai signalé, chez deux femmes atteintes de myxœdème et traitées par des ingestions de corps thyroïde, des nodosités, des sortes de granulations sous-cutanées, que j'ai rapprochées de lésions analogues enregistrées par M. Gley chez des animaux privés de ce corps thyroïde.

156. — **La fatigue des Addisoniens.** *Arch. phys.*, octobre 1892, avec Langlois et Abelous, et *Soc. Biol.*, 2 juillet 1892.

J'ai pris des tracés, à l'aide de l'ergographe de Mosso, et chez un

tuberculeux simple et chez un tuberculeux Addisonien, arrivés, l'un et l'autre, à la même période de la bacillose.

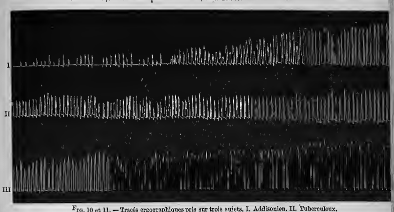


Fig. 10 et 11. — Tracés ergographiques pris sur trois sujets. I. Addisonien. II. Tuberculeux. III. Sain. Poids soulevé, un kilogramme. Contraction volontaire toutes les deux secondes.

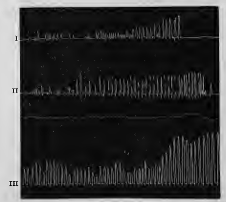


Fig. 12 et 13. — Tracés ergographiques. — Mêmes sujets. Poids soulevé, deux kilogrammes.

J'ai, pour la première fois, fourni la preuve graphique, matérielle, de l'affaiblissement caractéristique, universellement admis.

156 *bis*. — VARIA. — De 1882 à 1885, j'ai inspiré une série de thèses, dont j'ai fourni les données expérimentales ou cliniques. — Je ne puis les rappeler toutes; il en est, cependant, qui contiennent d'intéressants détails relatifs soit aux *lésions mitrales des ataxiques*, soit à l'*antagonisme de la bacillose et des infections aiguës*, soit à la *valeur séméiologique des phlébites du membre supérieur*, etc.

RÉSUMÉ. — La variété, le nombre des sujets ont permis de prendre en considération une série de types morbides, portant sur l'estomac, l'intestin, le foie, la rate, le poumon, le rein, le cerveau, la moelle, les méninges, l'état général, le myxœdème, la maladie d'Addison, etc.

CHAPITRE IX.

TÉRATOLOGIE.

157. — **Absence d'artère pulmonaire.** — **Maladie bleue**, avec M. Le Noir. *Archiv. Phys.*, 1892.

Nous avons observé, dans le service du professeur Bouchard, un jeune homme atteint de maladie bleue. — A la région précordiale, on entendait un souffle systolique intense. — Le malade est mort de congestion pulmonaire.

A l'autopsie, on a constaté une large communication entre les deux ventricules, l'existence de quatre artères bronchiques et l'absence totale, absolue, d'artère pulmonaire.

Le développement, le nombre double des vaisseaux bronchiques indiquent, que, dans ce cas, ces conduits exerçaient une fonction de suppléance. — Un autre côté intéressant de ce fait, c'est que, dans les cas analogues, on a signalé une artère pulmonaire rudimentaire, rétrécie, réduite à un cordon fibreux, mais jamais son absence complète. — Ce cœur se rapproche du type cardiaque reptilien.

157 *bis*. — **Nanisme.** *Soc. Biol*, avec M. Gley, et *Arch. Phys.*, 1892.

Nous avons accouplé, pendant six ans, une série de lapins mâles et femelles, vaccinés plus ou moins profondément contre le bacille pyocyanique. — Tantôt la stérilité en a été la conséquence; tantôt il y a eu avortement ou mort avant la naissance ou peu d'instants après; tantôt les rejetons ont paru bien portants, les uns, en petit nombre, étant immunisés à des degrés divers, les autres étant dépourvus d'état réfractaire. — Dans deux cas, les portées se sont composées de lapins nains, pesant, à trois mois, 290 et jusqu'à 392 grammes de moins que des sujets de même âge issus de générateurs normaux.

En somme la vaccination confère une maladie plus ou moins atténuée, mais enfin une maladie. — On voit alors survenir, en pathologie comparée, ce qui survient en pathologie humaine. Les syphilitiques

sont stériles, ou avortent, ou donnent le jour à des mort-néa, ou à dea enfants qui succomhsnt promptement, ou à des syphilitiques, immuniséa contre le virus, ou à des êtres ds parfaite aanté, ou à des rachitiques, à des rejetons mal formés. — Plusieurs de nos lapins nains présentaient, comms ces rachitiques, des os courts à épiphyses énormes.

Les travaux que nous avons rapportés justifient ce que nous disions au déhut, à savoir que, si les plus nombreuses de nos recherchea, reliées par des liens communs, ont été exécutées avec esprit de suits, d'enchaînement, les unea appelant lea autres, quelques-unes aussi sont nées de l'observation des faits qus les circonstances ont placés sous nos yeux.

Le plus souvent, dans la mesure du possible, nous avons reproduit les phénomènes, puia nous avons fouillé leur mécanisme, leur pathogénie.

CHAPITRE X.

PHYSIOLOGIE NORMALE. PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE.

Les questions de pathogénie, de mécanisme des symptômes, des lésions, touchent de près au fonctionnement des appareils, à la dynamique, à la statique des cellules. — En abordant ces questions, j'ai été fréquemment conduit à étudier des problèmes de physiologie, d'autant plus que, dans le fond, l'état pathologique diffère souvent moins qu'on ne le croit de l'état normal. La physiologie pathologique, dans plus d'un cas, n'est que l'exagération, à certains égards, de la physiologie normale. — Aussi, pour ce chapitre, j'ai, pour une part, extrait de mes recherches ce qui touche de plus près à la physiologie proprement dite, car, dans cet ordre d'idées, j'ai été amené à enregistrer des faits qui m'ont paru dignes d'être mis en lumière.

158. — **Rôle éliminateur de l'intestin.** *Traité méd.* Charcot-Bouchsrd, Ier vol., ch. V.

Au point de vue de la physiologie normale, l'intestin, en dshors des métamorphoses des aliments, joue surtout un rôle d'absorption. — J'estime avoir montré qus, dans le domaine de la physiologis pathologique, ce rôle se trsnsforme fréqusmment en un rôle d'élimination, d'autant plus que, dans la maladie, la fièvrs, l'abstinence, l'inanition, etc., atténuent les fonctions ordinaires.

J'injecte dans le tube digestif des toxines pyocyaniques; je ne produis aucun désordre. — Je fais pénétrer ces toxines dans la circulation; presque aussitôt, des phénomènes morbides, de la fièvre, de l'abattement et surtout un flux intestinal intense apparaissent. Or, dans cs liquide intestinsl, se trouvent, pour une part, les toxines introduites, attendu que ce liquids contisnt parfois les pigments qui accompagnent ces toxines, attendu que l'injsction de ce liquide fait, de temps à autre, naître des accidents psralytiques ou des troubles analogues à ceux que déterminent ces toxines elles-mêmes. — Mises

en évidence au cours de mes études sur les propriétés des sécrétions du bacille du pus bleu, ces données ont, depuis lors, reçu la consécration de plusieurs expérimentateurs. Sanarelli, Denys, Van der Bergh, etc., ont reconnu que vis-à-vis des substances fabriquées soit par le bacille de la fièvre typhoïde, soit par le vibrion du choléra, le processus intestinal procédait d'une façon identique.

On croyait, autrefois, que ces désordres étaient uniquement dus aux microbes eux-mêmes, agissant directement sur les parois intestinales, sur les cellules de ces parois. Une appréciation plus vraie des faits, en substituant la notion chimique, toxique, à celle de l'élément figuré, vivant, comporte une intervention thérapeutique plus exacte.

158 *bis*. — **Action des toxines sur la bile.** *Soc. Biol.*, février 1893.

159. — **Action du foie sur les toxines.** *Soc. Biol.*, 1891. (Voir *Sem. méd.*, 2 mai 1894. Propriétés des Toxines.)

160. — **Action des toxines sur le foie, sur le rein.** *Arch. Physiol.* et *Soc. Biol.*, 13 mai 1893.

En poursuivant l'étude des propriétés physiologiques des sécrétions microbiennes, nous avons montré que ces toxines agissaient sur les glandes, en particulier sur le foie. — Le volume quotidien de la bile est diminué ; Rüffer, Sherrington ont signalé cette diminution.

La technique opératoire que j'ai employée permet d'observer commodément les oscillations de ce liquide.

En revanche, si ces principes influencent l'activité du foie, cet organe, je l'ai démontré, n'est pas sans action sur ces principes.

Schiff et Heger, puis Roger, nous ont appris que la cellule hépatique atténue la toxicité des poisons. — Pour amener la mort, il faut, quand on introduit le produit dans la veine porte, c'est-à-dire dans le foie, une dose de nicotine double de celle qui est nécessaire, lorsqu'on fait pénétrer cet alcaloïde par les veines périphériques. — *Le premier, j'ai fait voir que cette fonction existait dès le cinquième mois de la vie fœtale.*

Il était important de savoir si, vis-à-vis des toxines, ce pouvoir s'exerçait, d'autant plus que, dans les infections, primitivement ou secondairement, les fermentations figurées de l'intestin, partant les toxines qui en dérivent, toxines qui vont traverser le parenchyme biliaire, sont singulièrement accrues.

J'ai prouvé que les sécrétions du bacille pyocyanique étaient moins nuisibles, quand, au lieu de les injecter dans la circulation générale, on les dépose dans la circulation porte ou hépatique ; cette modification porte de préférence sur les éléments microbiens que l'alcool dissout.

Cette donnée, d'ailleurs confirmée, nous donne le secret de l'un des principaux moyens de défense de l'organieme.

Dans les modifications du foie, il faut tenir compte de l'influence directe des toxines sur la cellule, influence que j'ai mise en lumière (*Actions des toxines sur le foie*, *Archiv. phys.*, 1893) ; il faut tenir compte également de l'influence indirecte de ces toxines, influence indirecte s'exerçant grâce aux actions vaso-motrices ou dyscrasiques.

160 *bis.* — **Action de la bile sur les ferments figurés.** Soc. *Biol.*, 1887.

J'ai fait voir, avec M. Roger, que le pouvoir antieeptique de la bile était moins prononcé qu'on ne le supposait. — Toutefois, il convient de remarquer que l'expérience in vitro ressemble peu à ce qui se passe dans le tube digestif, en raison de la réaction du milieu (Gley, Lambling), en raison des combinaisons, des associations chimiques, etc.

161. — **Fonctions des capsules surrénales.** Soc. *Biol.*, 29 juillet 1894.

Les capsules surrénales sont des organes dont la physiologie commence à peine à être connue. — Avec Langlois, qui, en collaboration avec Abelous, a si bien étudié ces viscères, j'ai établi que ces organes détruisaient ou plutôt modifiaient certains poisons à la manière du foie, avec la même intensité que cet organe.

Cette propriété, intéressante au point de vue théorique, met en lumière un des modes de protection de l'économie.

162. — **Action des toxines sur les sécrétions glandulaires, sur la composition des humeurs.** Soc. *Biol.*, janvier et février 1893.

La bile n'est pae le seul produit humoral modifié par les toxines.

Le sucre, l'oxygène du sang, les chlorures du contenu vésical, dans le sens de la diminution, l'oxygène, l'acide carbonique de la respiration, l'urée, l'acide phosphorique de l'urine, dans le sens de l'augmentation, les sucs digestifs, etc., sont de leur côté plus ou moins changés. — Or, tout ce qui touche à ces humeurs, à leur composition, à leur quantité, constitue des notions d'ordre physiologique.

163. — **Modifications de la circulation par les toxines. — Effets sur le cœur.** *Acad. Sc.*, juin 1893.

163 *bis*. — **Substances alcaloïdiques de l'urine.** *Rev. Méd.*, 1882.

J'ai montré, avec M. Glsy, que, parmi les excitants des centres vaso-moteurs, comme parmi les agents capables d'agir sur la fibre cardiaque, les toxines bactériennes devaient prendre place. — Une observation de M. Bouchard avait ouvert cette voie. — Les unes, parmi ces toxines, facilitent la dilatation des capillaires : la tuberculine sst ds cs nombre; les autres maintiennent la constriction.

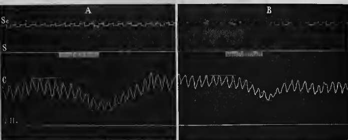


Fig. 14 et 15 (Expérience du 18 juillet 1890). — Lapin curarisé (1/2 cent.); poids, 2 kilog. 315.
8c Hg, ligne indiquant nn niveau de la pression intra-artérielle qui correspond à 8 centimètres de mercure; C, pression dans le bout central de l'artère carotide gauche : S, signal de Marcel Desprez qui indique le moment et la durée des excitations du nerf dépresseur (courants induits tétanisants); Se, secondes inscrites au moyen d'un métronome enregistreur. Effet d'un courant dont l'intensité est un peu plus dn double de celie du courant minimum ; A, excitation du nerf dépresseur chez l'animal normal; B, quinze minutes environ après l'excitation A et dix minutes après l'injection intra-veineuse de 20 centimètres cubes de produits solubles du bacille pyocyanique. Malgré l'augmentation d'intensité de l'excitation, le réflexe vaso-dilatateur est très atténué.

— Les premières abaissent la pression; les secondes l'élèvent, paralysent les centres dilatateurs. — Les accélérations, lss arythmies, les affaiblissements des systoles, les pauses diastoliques, etc., sont les conséquences de ces actions.

Ces donnéss m'ont paru présenter quelque intérêt. — Fréquemment, dans les laboratoires ds physiologie, on recherche quels changements provoquent, du côté de la circulation, des substances, qui, empruntées au monde organique ou minéral, ns pénètrent dans l'économie que dans de rarss circonstances.

J'ai pensé qu'il était peut-être préférable, tant au point de vue théorique qu'au point de vue pratique, de fixer nos connaissances relativement aux propriétés de corps qui, à chaque instant, sont capables de venir actionner nos appareils.

Il convient, en effet, de remarquer que, même en dehors de l'état de maladie, nous sommes porteurs normalement d'une foule de

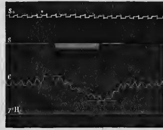


Fig. 16 (Même expérience et mêmes lettres que dans les figures 14 et 15).
Emploi d'un courant cinq fois plus intense que le courant minimum, vingt-cinq minutes environ après le début de l'expérience. Malgré l'excitation très forte, le réflexe vaso-dilatateur est moins intense qu'avec le courant minimum, en l'absence de toxines.

ferments figurés habitant plus spécialement le tube digestif; par conséquent, à tout moment, le sang peut renfermer ces toxines bactériennes. — M. Bouchard a, du reste, bien voulu rappeler dans la *Revue de médecine*, 1882, que j'avais contribué, avec lui, à mettre en évidence *dans les urines de sujets bien portants*, *l'existence de principes alcaloïdiques*, principes, qui, engendrés dans le tube digestif par les ferments figurés, sont absorbés, puis passent dans la circulation, pour être transportés au rein chargé de les éliminer (*Revue de médecine*, 1882).

164. — **Propriété vaso-dilatatrice de l'urine des tuberculeux.** Soc. *Biol.*, 22 juillet 1893, avec Le Noir.

J'ai reconnu que les urines des tuberculeux pouvaient agir sur les capillaires dans le sens de la dilatation.

Quand on injecte ces urines, en dehors des resserrements et des élargissements successifs qu'on enregistre habituellement, lorsqu'on pratique une foule de ces injections intra-veineuses, on voit l'oreille

du lapin se congestionner vivement et conserver assez longtemps cet état congestif.

Comme on sait, depuis M. Bouchard, que les toxines s'éliminent, par le rein, on peut penser que ce phénomène est dû à la tuberculine qui elle aussi amène ces congestions.

165. — Action des toxines sur le pouvoir excito-moteur de la moelle, avec M. Gley. *Maladie pyocyanique*, 1889. *Soc. Biol.*, 25 nov. 1893.

Si l'on injecte la partie des sécrétions du bacille pyocyanique que l'alcool précipite, on fait fléchir le pouvoir excito-moteur de la moelle ; les réflexes s'atténuent. Cette partie des toxines possède donc des attributs spéciaux.

Les principes que cet alcool dissout ne jouissent pas de ce pouvoir, tandis que, à l'exemple des premiers, ils modifient la contraction cardiaque.

Il y a, on le voit, dans les sécrétions d'un même germe, des éléments doués de qualités physiologiques différentes ; le précipité alcoolique contient au moins une substance que l'alcool ne saurait entraîner ; il en renferme au moins une autre que ce dissolvant saisit.

Ainsi se trouve démontrée exacte l'opinion de M. Bouchard qui veut qu'une bactérie, à ne considérer que les effets sur l'animal, fabrique des corps multiples.

Il existe, d'ailleurs, d'autres démonstrations de cette opinion aujourd'hui devenue classique.

166. — Toxiques de la respiration. *Sem. Méd.*. 2 mai 1894. (Propriétés des Toxines).

Brown-Sequard, d'Arsonval soutiennent que l'expiration entraîne d'autres poisons que CO^2. — Dastre, Russo-Gliberti, etc., prétendent le contraire.

J'ai pu constater des faits qui plaident, du moins pour les animaux malades, en faveur de la première opinion.

Des cobayes, inoculés avec le bacille pyocyanique, respirent l'air expiré par des cobayes inoculés avec ce même bacille. — Dans une seconde série, des cobayes, contaminés d'une façon identique, respirent l'air de cobayes normaux.

Ces animaux sont renfermés dans des cages à fermetures hydrauliques ; une trompe ou une soufflerie assurent la circulation dans ces atmosphères confinées.

Or, les premiers animaux, ceux qui reçoivent. durant des jours, les produits de l'expiration des sujets infectés, succombent avant ceux

qui reçoivent l'air expiré par les sujets sains ; les différences, toutefois, sont inconstantes, minimes.

Il est probable, puisque l'on sait que certaines toxines pyocyaniques sont à la fois volatiles et prédisposantes à la maladie pyocyanique, il est probable que cette mort anticipée est due à ce que l'air expiré par les inoculés a entraîné ces corps volatils prédisposants.

Ces recherches comportent un intérêt d'un autre ordre. — Un individu, porteur dans son tube digestif du microbe du typhus ou d'une autre infection, séjourne dans une salle contenant des typhiques ou d'autres contaminés ; il contracte le mal dont souffrent ces patients. — Vite, on crie à la contagion.

Cette contagion est possible, mais rien n'empêche que l'éclosion du mal ne résulte de la réceptivité accrue par la respiration des toxines émises par les malades, réceptivité permettant l'évolution d'un germe jusque-là demeuré latent. — On peut de la sorte éclairer le rôle de l'encombrement.

Il importe de remarquer que l'existence de quelques sécrétions bactériennes volatiles vaccinantes (sécrétions du vibrion avicide, etc.), rend possible la production de résultats opposés.

167. — **Toxines et radiation calorique**, avec M. Langlois. *Soc. Biol.*, 29 juillet 1893.

Cette note met en évidence les effets des toxines vis-à-vis du rayonnement, rayonnement que ces toxines abaissent dans des proportions variables.

Or, ici, il s'agit du calorimètre et non du thermomètre qui ne comporte pas de rigueur suffisante, qui, du reste, est souvent en désaccord avec le calorimètre.

168. — **Thermogenèse et toxines. — Phénomènes réactionnels**, avec M. d'Arsonval. *Archiv. Phys.*, janvier 1894.

De nouvelles expériences établissent les attributs des produits bactériens vis-à-vis du calorique de l'économie.

Le plus souvent ces produits font fléchir ce calorique. — Toutefois, si on les filtre sur du noir animal, ce noir animal retient des corps psrticuliers ; la radiation s'élève ; la température monte.

Cette expérience prouve qu'à ce point de vue les toxines renferment des principes à effets antagonistes ; elle proclame encore la vérité de l'opinion que j'ai soutenue après le professeur Bouchard, à savoir que, dans une unique culture, déjà je l'ai dit, un microbe crée des subs-

tances multiples au point de vue des effets sur l'animal ; ces effets divers conduisent à une théorie éclectique de la fièvre.

Nous avons fait naître, à l'aide de ces toxines pyocyaniques, non seulement l'hyperthermie, mais encore l'état fébrile vrai, la congestion, l'ensemble des phénomènes qui constituent la réaction de la tuberculine; ces faits que nous avons mis en évidence avec M. Bouchard indiquent que cette réaction n'est point, comme on l'a cru, une modalité spécifique que seule cette tuberculine engendre. (Voir *Soc. Biol.*, nov. 1893, à propos de la pneumo-bacilline de M. Arloing.)

169. — **Action de la bile, de l'urine, sur la thermogenèse, avec M. Carnot.** *Archiv. Phys.*, octobre 1894.

Grâce au calorimètre compensateur de M. d'Arsonval, nous avons pu mettre en lumière les attributs de certaines humeurs de l'économie

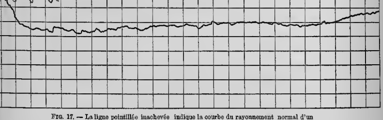


Fig. 17. — La ligne pointillée inachevée indique la courbe du rayonnement normal d'un animal qui, après avoir reçu 6 centim. cubes de bile, fournit la courbe placée en dessous.



Fig. 18. — La ligne pointillée indique la courbe du rayonnement normal. — Au-dessous se trouve la courbe du rayonnement du même animal, après une injection sous-cutanée de 10 centim. cubes de bile.

vis-à-vis du calorique. — La cellule organique, comme la cellule bactérienne, fabrique des corps agissant sur la thermogenèse dans le sens de l'abaissement.

Nous avons ainsi acquis des données physiologiques nouvelles qui nous permettent de saisir le pourquoi des hypothermies de certaines auto-intoxications, biliaire ou urinaire. — L'action de l'urine est moins constante, moins énergique, que celle du liquide biliaire.

169 *bis*. — Atténuation de la toxicité des toxines par la décoloration. *Ass. franç.*, Besançon, août 1893.

M. Bouchard a fait voir qu'en décolorant la bile sur du noir animal on diminuait son pouvoir nocif. — J'ai établi ce même principe pour les sécrétions pigmentaires de certaines cellules microbiennes; j'ai ainsi réalisé un rapprochement de plus entre ces cellules et celles de l'économie.

170. — Substances pyrétogènes d'origine animale. Soc. *Biol.*, 1889. In th. Rouquès, Paris, 1893.

Les tissus ne sont pas sans action sur la thermogenèse.

Nous avons établi, avec M. Rüffer, que l'extrait de muscle élevait la température, en nous servant, il est vrai, du thermomètre seul. — Néanmoins, cette donnée permet de comprendre les hyperthermies qui se développent sans l'intervention des microbes,à la suite des exercices, par exemple. — Elle nous fait connaître une propriété cellulaire nouvelle.

Plus tard, nous avons vu que les extraits de foie, de poumons, etc., jouissaient de cette propriété. — Ces données sont actuellement classiques.

171. — L'hérédité propriété de la cellule. Soc. *Biol.*, 5 décembre 1891. Soc. *Biol.*, 4 novembre 1892. *Rev. des Sc.*, février 1894. *Archiv. de Phys.*, 1894, avec M. Gley.

Toute propriété de la cellule intéresse le physiologiste. — Or, l'hérédité est une propriété cellulaire; nous le démontrons par l'étude de la transmission de l'immunité; je l'ai déjà indiqué.

Nous faisons apparaître une propriété, celle qui consiste à sécréter des corps microbicides ou antitoxiques. — Nous constatons que les rejetons possèdent cette propriété. — Nous établissons que l'hérédité, dans ce cas, consiste dans le passage de cette propriété des générateurs aux engendrés, des organites des premiers aux organites des seconds. (*Voir paragraphe* 97.)

171 *bis*. — Nutrition de la cellule bactérienne. — Recherches sur les transformations de la matière sous l'influence de la vie de cette cellule bactérienne, avec M. Arnaud. *Acad. Sc.*, avril et mai 1890.

On introduit, dans un milieu de culture connu, une quantité fixe d'azote. — L'analyse décèle, après l'évolution de la cellule bactérienne, que la plus grande partie de cet azote a été éliminée à l'état de composés ammoniacaux; une minime, très minime fraction, sert à former les toxines.

De même la cellule organique compose, avec l'azote, surtout de l'urée, urée qui correspond à ces composés ammoniacaux des bactéries; les matières extractives, les leucomaïnes en retiennent une faible part.

Le carbone, l'oxygène sont consommés; on constate aussi la production d'acide carbonique.

Ces recherches révèlent le mode de nutrition d'une cellule; elles placent, en outre, en lumière les analogies qui existent entre les procédés mis en jeu par la cellule bactérienne pour utiliser, métamorphoser la matière et les moyens employés par nos tissus.

RÉSUMÉ. — Ainsi, au point de vue physiologique, nous avons réussi à mettre en évidence l'importance de la fonction d'élimination de l'intestin, le rôle antitoxique du foie vis-à-vis des toxines, celui des capsules surrénales. — Nous avons découvert les modifications circulatoires, nerveuses, les variations humorales, glandulaires, dépendant des sécrétions microbiennes. — Nous avons fait ressortir la part de la respiration dans la sortie des poisons infectieux, les changements apportés soit par les produits des microphytes, soit par ceux de l'économie, dans la thermogenèse. — Nous avons éclairé le mécanisme de l'hérédité comme celui de la nutrition.

Les produits de l'évolution des microbes, en dehors des substances ordinaires, en dehors des déchets habituels de l'assimilation, en dehors des pigments, ces produits comprennent des parties les unes stables, les autres volatiles, les unes solubles, les autres insolubles dans l'alcool, les unes alcaloïdiques, les autres diastasiques, albuminoïdes, etc.

Ces toxines, nous l'avons montré, agissent sur l'infection pour la favoriser dans certains cas, parfois pour la combattre; ces toxines affaiblissent l'économie ou accroissent sa résistance. — Ces toxines exercent une influence sur la circulation, sur la respiration, sur le sys-

tème nerveux, sur la moelle, sur le tube digestif, sur les sécrétions, sur les glandes, sur les émonctoires, sur les humeurs, sur le sang, sur la lymphe (1), sur les muqueuses, sur la peau; elles ont action et sur la cellule organique et sur la cellule bactérienne; elles provoquent des phénomènes dits de réaction, dont l'hyperthermie, la fièvre, la congestion, etc., constituent les principaux accidents.

Or, il n'est pas un seul de ces sujets dont la connaissance ne doive quelque chose au virus pyocyanique, à son étude, à sa mise en jeu, à son emploi tant au point ds vus de l'observation qu'au point de vue de l'expérimentation. — Les recherches que j'ai rappelées contribuent à établir ces affirmations ; d'autre part, il me sera permis de remarquer que les propositions avancées par moi, dans ce qu'elles ont d'essentiel, ont résisté à l'épreuve du temps comme à celle de la critique.

(1) A l'aide des sécrétions du bacille pyocyanogène, Röhmer, Gaertner, l'École d'Heidenhain, etc., ont fait osciller le volume de la lymphe, surtout dans le sens de l'augmentation, donnée capitale, soit en raison de l'importance physiologique, aujourd'hui prouvée, de cette humeur, soit à cause de son rôle dans l'immunité ; de cette lymphe dérivent, en partie, les humeurs comme les cellules protectrices.

CHAPITRE XI.

AUTO-INTOXICATIONS.

Au professeur Bouchard revient l'honneur d'avoir fondé, sur des basss aussi larges que solides, la doctrine des auto-intoxications.

On connaît l'importance chaque jour grandissante de cette doctrine. — En suivant de mon mieux l'exemple de mon maître, j'ai abordé certaines questions qui touchent à ce domaine.

172. — **Origine alimentaire des poisons minéraux de l'urine.** *Soc. Biol.*, 1887.

On sait que les produits de nos tissus sont capables d'engendrer une série d'accidents. — J'ai réussi à prouver, avec M. Roger, que, parmi les poisons de nos humeurs, spécialement de nos urines, quelques-uns, les sels de potasss par exemple, dérivent de l'extérieur, des aliments.

Pour l'établir, je montre que, pour tuer un lapin, il suffit de lui injecter dans le sang 15 centimètres cubes de l'urine d'un animal de mêms espèce nourri avec des choux, c'est-à-dire vivant de végétaux riches en potasse ; il succombe, en offrant des convulsions semblables à celles que l'on détermine en remplaçant ces urines par uns solution de chlorure de potassium.

Js substitue aux choux le lait, qui est dépourvu de potasse ou n'en contient que dss traces. — Pour obtenir la mort, je suis obligé d'élever la dose de 15 à 30 ; même à cette dose, lss convulsions sont très atténuées.

J'enregistre des résultats identiques, quand je me sers d'une urine débarrassée de ses ssls potassiques.

J'ai donc le droit de conclurs que css sels potassiques, si toxiques, comme on l'avait démontré bien avant moi, proviennent, en partie, de l'alimentation.

Ds cette donnée découlent des conséquences pratiques manifestss. — Tout aliment, tout médicament contenant uns quantité appréciable de ces sels, doivent être supprimés du traitement ou du régime des indi-

vidus dont le rein peu perméable élimine lentement, incomplètement. Chez les sujets atteints de néphrite, l'iodure de potassium, le chlorate de potasse, etc., doivent céder leur place à l'iodure de sodium, au chlorate de soude, attendu que ces sels de soude sont relativement peu toxiques.

172 *bis*. — **Influence du jeûne, du régime, sur les poisons de l'urine.** Soc. *Biol.*, 1887, avec M. Roger.

173. — **Toxicité des urines de l'homme et des animaux.** Soc. *Biol.*, 1888. *Journal de chimie.*

En continuant l'étude des poisons de l'organisme, j'ai vu que ces poisons, ceux de l'urine plus spécialement, variaient sous l'influence du jeûne, du régime. — En supprimant les toxiques alimentaires, le jeûne diminue le pouvoir nocif, jusqu'au jour où les progrès de l'inanition font que la charpente de l'organisme se trouve attaquée; dès lors, les éléments minéraux ou autres de cette charpente passent dans la circulation.

L'étude comparée de la toxicité des urines de l'homme, du chien, du lapin, du cobaye, indique, entre ces urines, des différences considérables. — Là, encore, le rôle de l'alimentation intervient.

174. — **Élimination de principes morbifiques par les urines au cours de la dothiénenterie. — Variations de ces principes. — Variations du pouvoir thermogène. — Leurs relations avec les symptômes.** Soc. *Biol.*, 21 juin 1893.

Je montre que les principes morbifiques s'échappent par le rein, en prouvant que la toxicité du contenu vésical varie, en quantité comme en qualité, suivant les symptômes ; ces symptômes, on le sait, sont eux-mêmes en relation avec ces principes morbifiques, principes qui font naître les accidents morbides.

C'est ainsi que l'urine d'un typhique à fièvre intense abaisse moins la température que celle d'un typhique à fièvre faible, en tenant compte bien entendu de l'hypothermie causée par l'immobilisation.

L'intérêt de ces recherches est de nous donner une méthode de travail, le moyen d'apprécier la dose, la nature de ces corps morbifiques. — L'intérêt de ces recherches est encore de nous signaler la voie de sortie de ces corps. — Celui qui connaît ces processus, sait, plus utilement qu'un autre, favoriser cette élimination.

175. — Intoxications. — Auto-intoxications. — Les éléments toxiques de l'urine ; leurs origines ; principes venant des aliments, des fermentations de l'intestin, de la vie cellulaire. *Journal de chimie*, 1888-1892.

Il s'agit là d'une étude générale sur les poisons de l'urine, sur leur nature, sur leurs effets, sur leur origine, sur les procédés capables de les diminuer, de les atténuer, etc. — Dans un volume en préparation de la collection Léauté, j'étudie les poisons du tube digestif.

176. — Toxicité du sérum du sang. *Soc. Biol.*, 13 décembre 1890, avec M. le professeur Arnaud.

Nous avons mis en évidence ce fait, à savoir que les éléments hématiques les plus toxiques sont ceux qui sont insolubles dans l'alcool ; cette donnée rapproche ces poisons de l'économie de ceux des germes, attendu que la partie la plus active des produits microbiens est également précipitée par l'alcool.

D'autre part, en contribuant à établir cette toxicité du sérum, nous avons montré que nombre de poisons venaient des tissus, que le sang n'était qu'un lieu de passage.

D'ailleurs, en prouvant que ces tissus fournissent des matières toxiques, plus spécialement des matières thermogènes, nous avons réalisé une démonstration directe.

177. — Toxicité du sérum du sang dans l'urémie. — Atténuation des poisons de l'organisme. *Arch. Physiol.*, janvier 1892.

Chez une femme adulte, l'urémie se manifestait sous la forme d'un délire tranquille avec hallucinations de la vue ; les urines renfermaient 6 grammes d'albumine. — Au début, le sérum tuait, *à la longue*, à 22, 24 c. c. par kilogr., à la fin, à 33, 36. — L'albumine, à ce moment, était tombée à 2,40. — Les accidents se sont amendés parallèlement.

Pour combattre cette auto-intoxication, on a incité le fonctionnement du foie qui a puissance sur les poisons ; on a, par le lait, abaissé au minimum la toxicité qui vient des aliments ; on a, par le naphtol, diminué le pouvoir nocif des fermentations du tube digestif ; on a, par l'oxygène, atténué les effets nuisibles des éléments de la désassimilation, effets dont le pouvoir toxique fléchit avec l'accroissement des oxydations, etc.

178. — **Toxicité du sérum du sang dans la pneumonie.** Soc. *Biol.*, 1891, avec M. Roger.

Reprenant ces recherches, à d'autres points de vue, nous avons noté, après Rummo, etc., qu'il convenait de distinguer les effets immédiats des effets lents, des effets à échéance plus ou moins lointaine.

En rapprochant ces expériences de celles que nous avons faites en 1889, expériences qui prouvent que le bacille pyocyanogène verse dans la circulation des poisons, on réunit un ensemble de faits propres à démontrer l'augmentation de toxicité des humeurs internes circulantes au cours des fièvres.

RÉSUMÉ. — On peut, en réalité, synthétiser ces recherches relatives aux auto-intoxications, en disant qu'elles envisagent les origines des poisons internes, organiques, aussi bien que leurs voies d'élimination.

CHAPITRE XII.

INTOXICATIONS.

Les intoxications ont été de ma part l'objet ds quelques recherches que je crois dsvoir mentionner. — L'étude de la toxicité, celle des antiseptiques devaient me conduire à ce genre de travaux.

179. — Intoxication par des jambons avariés. — Botulisme. Comité consultatif d'hygiène de France, 1887.

Envoyé par ls Ministre du Commercs pour étudier, dans le département du Nord, une prétendus épidémie ds trichinose, j'ai pu prouver qu'il s'agissait de botulisms ; j'ai réussi à mettre en évidence l'origine du mal, qui résultait de l'ingestion de jambons avariés.

J'ai pu, à cette occaeion, montrer par quels procédée se produisaient ces accidents.

Deux théories existaient. — L'une prétendait que ces troublss étaient dus à l'ingestion d'un poieon préformé dans l'aliment coupabls. La seconde soutenait que cee déeordres dérivaient de l'introduction d'un microbe spécial, inclus dane ces aliments.

Sans rejeter ni l'une ni l'autre, car, suivant les circonstancee, ellss peuvent être exactes, j'ai fait voir que des substances avariées, en pénétrant dans le tube digestif, réveillaient l'activité des germes qui e'y rencontrent.

180. — Intoxication par la naphtaline. — La cataracte. *Acad. Sc.* et *Soc. Biol.*, 1887, en collaboration avec M. le professeur Bouchard.

En faieant ingérer 1 gr. de naphtaline à un lapin, pendant douze à vingt jours, on provoque l'apparition de la cataracte. — Cette donnés a reçu de très nombreusee confirmations. — Elle permet d'étudier la nutrition des diverses parties de l'œil, la genèse de certaines lésions. — Elle a donc des applications utilee à côté de son intérêt théoriqus.

180 bis. — Intoxication produite par le menthol. — Cataracte. *Soc. Biol.*, 21 janvier 1888.

Nous avons réussi, avec M. Roger, mais moins aisément, moins réquemment, à faire naître la cataracte en remplaçant la naphtaline par le menthol. — Ce sont là des faits de même ordre, intéressants au point de vue théorique et pratique.

D'autre part, ces données mettent en garde contre l'usage excessif de ces substances, surtout chez les individus dont les yeux ne sont pas en parfait état.

181. — Intoxication par le sublimé. Lésions intestinales. *Soc. Biol*, 1886, avec M. Roger.

Si on injecte dans les veines de l'oreille d'un lapin une solution à 1 p. 5,000, on provoque d'énormes ulcérations du cæcum. — C'est là une entérite toxique, par élimination, analogue à celle que provoquent les toxines pyocyaniques.

En dosant le mercure dans un poids égal de rein, organe éliminateur, et d'intestin, nous avons reconnu que ce corps, dans ces deux tissus, entrait en même quantité ; il s'agit là d'une fonction d'élimination. — Ce mercure passe des vaisseaux dans la lumière du tube digestif.

Ces expériences mettent donc en évidence ce rôle éliminateur de l'intestin, rôle dont j'ai montré toute l'importance. (*Voir paragraphe* 157.)

A d'autres points de vue, ces recherches mettent en garde contre les dangers du sublimé. — Elles permettent de saisir toute la signification d'une entérite qui s'installe chez une personne qui ingère ce sel mercurique.

181 bis. — Sulfate de cinchonamine. Voir la communication de Le Gendre. *Soc. médic.*, juin 1893.

J'ai fixé la toxicité de ce produit isolé par le professeur Arnaud. — J'ai indiqué quelques-unes de ses actions. — J'ai en particulier fait voir qu'il permettait parfois d'abaisser la température, dans des cas où la quinine, l'antipyrine, échouent.

Les hyperthermies, dans les maladies, sont différentes dans la forme, souvent dans le fond. La preuve de ces différences réside dans l'inégalité d'influence des médicaments.

On doit donc s'efforcer d'enrichir l'arsenal des antithermiques.

182. — **Associations toxiques.** *Soc. Biol.*, 23 décembre 1893.

On connaît mal les effets d'association des différents poisons. — J'ai réussi à montrer, avec M. Modinos, que si la plupart ajoutent leurs effets, quelques-uns se neutralisent, la plupart renforcent leurs actions. — J'ai ainsi établi un parallèle entre ces associations de principes inertes et celles des bactéries, êtres vivants.

Le plus souvent la réunion de plusieurs de ces bactéries aggrave leur virulence. — Dans d'autres cas cette virulence ne varie pas; rarement, elle est abaissée. — Il en est de même pour les poisons.

183. — **Toxiques et température.** *Journ. de chim. et pharm.*, 1893.

Dans ce travail, je développe cette idée, à savoir que les poisons agissent plus ou moins bien suivant la température.

Il en est de ces corps, avec de grandes différences toutefois, comme des microbes. — Suivant les degrés thermiques, leur activité est plus ou moins notable.

Le parallèle entre les propriétés des substances non vivantes et celles des êtres vivants se poursuit. (*Voir paragraphes* 182, 210, 211, 212).

184. — **Pouvoir antiseptique — Pouvoir toxique des composés phénolés ou naphtolés mercuriques,** avec M. Desesquelle. *Soc. Biol.*, mars 1894.

Dans ces recherches se trouvent précisées les puissances germicides, toxiques, des composés phénolés ou naphtolés du mercure.

Prenant le sublimé pour terme de comparaison, nous montrons que ces corps sont, pour la plupart, à la fois plus antiseptiques et moins nocifs que lui; ils ont une valeur thérapeutique réelle.

185. — **Aptitude des tissus à fixer les substances dissoutes,** avec M. Carnot. *Acad. Sc.*, 23 août 1894.

La question de la localisation des poisons, de leur répartition dans l'organisme, demeure obscure.

Si on les fait pénétrer par le sang ou le tube digestif, en dehors de quelques affinités, il semble qu'ils doivent se diffuser uniformément

On détermine, au préalable, par des agents physiques, chimiques ou infectieux, des lésions des tissus. — Puis, on réalise une intoxication progressive à l'aide des sels de plomb, par exemple.

Après un temps suffisant, on constate que les tissus altérés contiennent plus de plomb que les tissus similaires normaux, pour des poids identiques, évidemment.

On conçoit, dès lors, par analogie, pourquoi un goutteux dont le sang est rempli d'urates, s'il vient à déchirer une de ses articulations, verra ses urates, son acide urique en circulation, venir se déposer dans ce point. — On conçoit également, en se basant sur ces données, pourquoi un médicament va se rendre à la lésion, pourquoi la tuberculine va au tubercule.

Comme dans les paragraphes 182, 183, 210, 211, 212, le parallèle entre des principes non vivants et le microbe est établi. — Il y a là une donnée d'une portée absolument générale.

185 *bis*. — **Action des antiseptiques sur les bactéries.** *Soc. Biol.*, 1889. *Traité Méd.* Charcot-Bouchard, vol. I, ch. XII.

Grâce à une série de cultures, je fais voir que les antiseptiques, comme je l'ai indiqué, à dose faible diminuent les sécrétions non spécifiques des microbes, à doses plus fortes les sécrétions à actions physiologiques, à doses plus fortes encore la pullulation, enfin la vie.

On réussit, par cette analyse, à distinguer les modifications successives imposées aux agents figurés. — On pourra, de la sorte, rendre service en employant une quantité suffisante pour tarir la production des éléments nuisibles à l'organisme, mais insuffisante pour altérer les tissus.

RÉSUMÉ. — Ces études, on le voit, concernent les auto-intoxications aussi bien que les intoxications. — Elles ont, en somme, révélé l'origine de plusieurs substances toxiques, leur mode d'élimination, les conditions de leur augmentation. — Elles ont fait connaître les effets de certains poisons, les conséquencesde leurs associations, les modifications que leur imposent les conditions extérieures, les analogies qu'ils présentent avec les sécrétions des bactéries, les modes divers d'atténuation exercés par certains corps sur les germes infectieux, etc.

CHAPITRE XIII.

HYGIÈNE.

Mes recherches ont également porté sur le domaine de l'hygiène. — Ce domaine, dans ces derniers temps, a été particulièrement exploré; ses limites se sont étendues; ses possessions ont été délimitées avec plus de soin.

L'hygiène publique plus encore que l'hygiène privée, d'autre part, l'hygiène alimentaire ont fixé mon attention. — Quelques-uns de mes travaux relatifs à ces questions m'ont paru offrir quelque intérêt.

186. — Étude expérimentale sur la contagion.

J'ai déjà indiqué quelques-uns de mes essais concernant le rôle de l'eau, de l'air, des poussières, etc., dans la diffusion des contages. — (*Voir paragraphes* 30, 31, 32, 33.)

Les agents atmosphériques, en influençant la vitalité de ces contages, en agissant sur l'économie, m'ont paru propres à fournir des notions basées sur des faits et capables d'intéresser les hygiénistes.

J'ai étudié la part à réserver à la pression, à l'ozone, surtout à la lumière, etc. (*Voir paragraphes* 26 à 30.)

D'autre part, je me suis efforcé de mettre en évidence par quels procédés se diffusaient les virus, quand il s'agit non plus de vecteurs inertes, mais d'animaux vivants transportant ces contages. (*Voir paragraphes* 30 à 33.)

C'est dans ces conditions que j'ai précisé, autant que possible, la contagiosité des humeurs, des sécrétions ou excrétions des sujets malades, etc. (*Voir paragraphe* 34.)

Je rattache à ces questions d'hygiène une série de rapports administratifs qui concernent la salubrité publique.

187. — **Rapport adressé au Ministre du Commerce sur les essais de vaccination anticholérique pratiqués en Espagne par le Dr Ferran.** *Académie de médecine*, 1885, *Comité consultatif d'hygiène de France*, avec MM. Brouardel et Albarran.

Le rapport de la mission française a paru le premier; toutes les autres missions ont adopté nos conclusions.

Nous n'avons rien nié, contrairement à ce que parfois on nous a fait dire au point de vue des principes. — Nous avons uniquement soutenu que la démonstration des bienfaits de la méthode du Dr Ferran n'était pas faite, tout en proclamant la possibilité de la chose, en basant nos idées sur le rôle des portes d'entrée en matière de vaccination.

188. — **Rapport sur l'épidémie cholérique de Bretagne de 1886.** *Recueil des actes du Comité consultatif*, 1886.

A cette époque, j'ai été chargé par le gouvernement d'une mission avec les pouvoirs les plus étendus. — L'application des mesures prescrites a mis fin à l'épidémie. — Cette mission a duré deux mois. — J'ai eu l'honneur, dans le début, de collaborer avec M. le professeur Proust.

Grâce à la mise en pratique de l'isolement, de la désinfection, de la condamnation des eaux suspectes, etc., le mal a pu être enrayé.

189. — **Le choléra à l'île d'Yeu.** *Société de médecine publique et d'hygiène; Revue d'hygiène; Comité consultatif d'hygiène de France*, 1886. *Mission du Ministère du Commerce et de l'Industrie.*

J'ai obtenu des résultats analogues à ceux qui sont signalés dans le paragraphe 188, en mettant en œuvre les mêmes procédés.

190. — **Organisation des postes sanitaires des frontières d'Espagne en 1886.** *Mission du Ministère du Commerce et de l'Industrie.*

Au cours de ces missions, j'ai organisé une série de postes, dont le type a été copié plus d'une fois soit en France, soit à l'étranger. — Il s'agissait de s'opposer dans la mesure du possible à l'importation du choléra.

Une visite médicale de tous les voyageurs à leur passage à la gare frontière permettait de distinguer les malades des bien portants. — Les premiers étaient retenus dans les lazarets isolés, pourvus de tous

les ustensiles nécessaires à la désinfection ; ils étaient gardés jusqu'à l'achèvement de leur eonvalescence. — Les seconds étaient munis d'un bulletin qu'ils devaient présenter, dès leur arrivée, à la mairie de la ville où ils se rendaient. — Ce billet indiquant leur provenance, ees voyageurs, s'ils avaient eu quelque relation avec les foyers morbides, recevaient des visites médieales durant un temps variable, correspondant à la durée de l'incubation, à la possibilité de la eontagion. — En cas d'éclosion du mal, les précautions nécessaires étaient prises.

Quant au linge, quant aux vêtements, pouvant jouer le rôle de vecteurs de virus, on les passait à l'étuve sous pression à 120°.

Pendant la mise en pratique de ces mesures, plusieurs individus suspects ont été soignés aux postes sanitaires. — Une seule fois, le choléra s'est développé chez un Français venant d'Espagne et habitant Lunel.

Les indications données ds' bonne heure, en raison du bulletin sanitaire, ont conduit à attaquer promptement et énergiquement le fléau, à l'éteindre sur plaee.

191. — **Mission sanitaire**, 1890. *Annales d'hygiène st de médecins légale.*

Cette mission a eu pour but d'organiser sur les frontiéres de l'Italie, puis sur les Pyrénées, des postes d'observation sanitaire.

En dehors de quelques perfectionnements, ces postes, placés sur les voies ferrées ou sur les routes de grande eommunication, ont fonetionné d'après la méthode que j'ai indiquée au paragraphe 190.

192. — **Rapport sur l'épidémie de fièvre typhoïde d'Épinay-sous-Sénart.** *Comité consultatif d'hygiène publique ds France; Annalss d'hygiène et de médecine légale,* mai 1887.

Le mode de développement de cette épidémie semblait aecuser nettement le rôle de l'eau de boisson. — Le mal, déjà ancien, n'avait frappé que des personnes habitant une même cour, s'alimentant au même puits.

En dépit de nombreuses recherches, en dépit de eultures sur plaques, etc., je n'ai pu isoler le bacille d'Ebsrth.

Ces faits se passaisnt à l'époque où l'on commençait à psnser qu'il était aisé ds déceler ce bacille dans les milieux aqueux. — De fait, plusieurs auteurs ont prétendu avoir réussi à réaliser cet isolement.

Toutefois, actuellement, on eommenee à mettre en doute une foule de ces résultats positifs ; on a démontré que ee germe vit difficilement

dans l'eau, surtout si cette eau est impure; la concurrence vitale le fait rapidement disparaître. — D'autre part, on sait aujourd'hui qu'il est facile de le confondre avec le bacterium coli, etc.

193. — **Hygiène alimentaire.** *Comité consultatif d'hygiène de France,* 1887-1894.

Depuis mon entrée au *Comité consultatif d'hygiène publique de France*, j'ai fait partie d'un grand nombre de commissions d'hygiène; j'ai rédigé une série de rapports. — Les plus nombreux visent l'*alimentation en eau potable de plusieurs villes ;* d'autres ont trait *aux procédés de stérilisation des boissons ;* d'autres traitent *de l'entrée des viandes en France, de leur inspection*, de l'*approvisionnement de Paris.* — Les conclusions de ces rapports ont toujours été adoptées.

Au cours de ces travaux, j'ai rédigé différents mémoires sur l'*alimentation*, en collaboration avec M. le professeur Brouardel, surtout avec M. le professeur Chauveau. (*Recueil des actes du Comité consultatif d'hygiène publique de France,* 1887-1894.)

Dans ces mémoires, la question de la contagion de la tuberculose par les aliments est longuement traitée. — J'incline à penser, en m'appuyant tant sur des recherches personnelles que sur celles de divers auteurs, que le muscle, le filet par exemple, est rarement dangereux, à moins qu'il ne s'agisse de localisations spéciales dans ce tissu musculaire. — Lorsque la bacillose est cantonnée dans le poumon, ce tissu musculaire est généralement incapable de contaminer.

Ces travaux d'hygiène, pour la plupart, ont donc contribué à introduire des notions, qui, peu connues, discutées, à l'époque de ces travaux, sont aujourd'hui assez universellement admises.

RÉSUMÉ. — Ces recherches, les unes d'hygiène expérimentale, les autres d'hygiène internationale appliquée, les autres enfin d'hygiène urbaine, etc., ces recherches visent, dans leur ensemble, les modes de propagation des maladies comme aussi les moyens de défense.

CHAPITRE XIV.

ÉTUDES CRITIQUES.

L'utilité de la critique scientifique à notre époque est relativement considérable. — Pour une part, cette utilité provient de ce que l'apparition des doctrines nouvelles entraîne forcément des exagérations. — On croit que ces doctrines sont capables de tout expliquer ; on a une tendance à faire table rase des notions anciennes. — Il convient de démêler le vrai du faux, les faits positifs des hypothèses ; il convient de mettre chaque chose à sa place.

Je me suis employé de mon mieux, dans la mesure de mes forces, à accomplir cette tâche. — J'ai cherché à montrer comment les découvertes du jour se conciliaient avec les idées de la vieille médecine. — J'ai indiqué dans quel sens les recherches, à mon avis, devaient être poursuivies. — Je me suis également efforcé de faire connaître les théories des auto-intoxications.

C'est sur cette question, comme sur celles de l'infection, c'est plus spécialement sur les données générales de la pathogénie des symptômes, des lésions, de l'immunité, qu'ont porté une série d'articles publiés dans la *Semaine médicale*, dans la *Revue générale des Sciences*, dans le *Bulletin*, dans la *Gazette hebdomadaire*, dans le *Progrès*, dans la *France*, dans la *Revue d'hygiène*, dans les *Annales d'hygiène*, dans le *Journal de Chimie et de Pharmacie*, dans la *Revue de médecine*, dans les *Archives de médecine*, dans les *Archives de physiologie*, etc.

194. — Études critiques sur l'état de la doctrine microbienne.
Progrès médical, 1885-1889, etc.

Dans une série d'études, j'ai cherché à mettre en vue ce qui m'a paru défectueux dans les méthodes, dans l'esprit du moment. — Au début, l'opposition a été parfois trop tenace. — Plus tard, au contraire, on a accepté trop facilement les faits nouveaux. On n'a pas tenu un compte suffisant du polymorphisme, des variations de fonctions ; on a

créé trop d'espèces. — Actuellement, on examine un épanchement, une thrombose, la bile du cholédoqus ; si on décèle un germe, promptement on conclut que le microbe que l'on colore est la cause de la pleurésie, de la coagulation, de l'angiocholite ; on oublie que si, avec une culture pure, on n'a pas reproduit la lésion, la maladie, rien n'est démontré. On oublie qu'il peut y avoir des inflammations, surtout des précipitations de fibrine, sans l'intervention d'un germe quelconque. On oublie qu'il faut être exigeant en matière de symptômes, avant de déclarer que telle affection a été reproduite ; le nombre des réactions des tissus est limité.

Une fois un bacille reconnu, on déduit le pronostic, la marche du mal ; on semble ignorer que, toutes choses égales d'ailleurs, un simple changement dans la virulence d'une bactérie suffit pour créer une maladie très grave ou très bénigne, etc.

Ces idées que je critiquais en 1889 se sont atténuées. — Il est certain que l'on tient compte, plus qu'on ne le faisait alors, ds ces variations de l'économie, variations si importantes pour juger de l'évolution des infections.

Il y avait donc lieu de formuler ces critiques, du moins à cstte époque.

195. — **Revue sur les néphrites infectieuses, sur la néphrite dothiénentérique en particulier.** *Revue de médecine*, septembre 1881 ; avec M. Capitan.

Cet article, le premier peut-être au point de vue de l'exposé général de cette question des néphrites infectieuses, dont les professeurs Bouchard et Kannemberg venaient de fairs connaître le mécanisme, a notablement contribué à la diffusion ds la manière de concevoir ces lésions, principalement leur pathogénie.

196. — **Revue sur la rage.** *Arch. méd.*, janvier 1887.

Écrit au temps des luttes, au temps de l'opposition, ce mémoire met en lumière les bases expérimentales sur lesquelles s'appuie le procédé de vaccination de Pasteur.

Il contient, en outre, dss expériences, jusqu'à ce moment inédites, expériences réalisées par M. Bouchard, au laboratoire de pathologie générale de la Faculté de Paris, sur le virus rabique obssrvé chez ls lapin.

197. — **La pathologie générale de l'infection.** *Traité de médecine* Charcot Bouchard, 1er vol.

Dans bon nombre d'écrits sur l'infection, je me suis efforcé, je l'ai dit, de concilier l'ancienne et la nouvelle médecine dans la mesure du possible. — On trouvera ces idées développées dans la première partie du Traité de médecine de MM. Charcot et Bouchard.

Là, j'ai dû exposer, en douze chapitres, les principales notions sur l'évolution de la *doctrine des germes;* sur la *nature*, *l'origine*, *l'habitat*, les *fonctions* de *ces germes;* sur les *causes* (froid, faim, traumatisme, âge, race, sexe, surmenage, mode de contagion, hérédité, etc...) qui leur viennent en aide ; sur *l'étendue du champ de l'infection;* sur *l'avenir du rôle des sporozoaires* ou *psorospermies ;* sur les *symptômes cardinaux des pyrexies* (fièvre, albuminurie, diarrhée, hémorrhagies, dyspnée, délire, coma, convulsions, paralysies, ictère, éruptions, angines, embolies, gangrènes), sur *leurs lésions primordiales* (inflammation, congestion, œdème, suppuration ; dégénérescences cireuse, amyloïde, graisseuse, scléreuse, pigmentaire, granuleuse, hyaline, colloïde ; néphrites, entérites, hépatites, splénites ; altérations du cœur, des vaisseaux, des séreuses, du sang, du tissu conjonctif, du système nerveux, de la peau, des muscles, des cellules fixes ou mobiles, etc.) ; sur la *pathogénie de ces symptômes*, de *ces lésions ;* sur les *conditions qui régentent le pronostic*, la *marche*, la *durée*, les *terminaisons*, les *crises*, les *rechutes*, les *récidives*, les mécanismes *de la mort* (qualité, quantité du virus ; action de la lumière, de l'électricité, de la chaleur, de la pression, de l'ozone, de la sécheresse, de l'humidité, de l'hygrométrie, des vents, de l'oxygène ; rôle de la porte d'entrée, du terrain, des diathèses, des tempéraments, des réceptivités, des états morbides des organes, tissus ou systèmes, des intoxications, des maladies qui précèdent ou accompagnent les infections ; processus toxiques, réflexes, etc., etc.) ; sur *la part qui revient aux associations microbiennes*, *aux toxines*, considérées au point de vue chimique comme au point de vue physiologique ; sur *l'immunité*, sur ses facteurs intimes ; sur les *vaccins*, sur la *thérapeutique infectieuse*, etc.

198. — **L'œuvre de Toussaint.** *Revue générale des Sciences*, nov. 1890.

Dans cet article, la critique de l'origine des vaccins met en lumière la nouveauté, l'originalité des vues émises par Toussaint.

199. — **La lymphe de Koch.** *Bulletin médical*, 1890.

Au lendemain de la communication de Koch, alors que l'auteur gardait le secret le plus absolu sur la nature de son produit, j'ai le premier indiqué que ce produit devait être une sécrétion bactérienne, et cela à l'encontre de l'opinion de nombre d'auteurs.

Je me suis appuyé, pour soutenir cette idée, sur les qualités vaso-dilatatrices, congestives de ce liquide, sur ses attributs pyrétogènes, sur les symptômes morbides qu'il fait naître. — Les toxines pyocyaniques jouissent, je le savais de par l'expérience, de ces propriétés ; elles déterminent des accidents de réaction analogues à ceux que cette lymphe était réputée produire seule (voir *Acad. Sc.*, déc. 1893) ; c'est là ce qui m'a guidé. — L'avenir a pleinement justifié ces vues.

200. — **Revue sur les sécrétions microbiennes. — Diversité de leur composition, de leurs propriétés — Substances pyrétogènes d'origine cellulaire.**

J'ai rédigé ces revues à titre de rédacteur du *Journal de chimie et de pharmacie*, 1889-1894, ou encore comme collaborateur de la *Revue générale des Sciences*.

J'ai soutenu qu'un même microbe fabriquait plusieurs substances douées d'actions diverses sur l'animal. — J'ai démontré la réalité de cette manière de voir émise par M. Bouchard.

J'ai soutenu également que, si ces substances possédaient des attributs physiologiques multiples, elles étaient aussi multiples au point de vue chimique.

J'ai fait voir que les éléments pyrétogènes dérivaient soit de nos cellules nerveuses, soit des cellules microbiennes. — La fièvre de la goutte, de l'hystérie, des infections le démontre.

Ces conceptions, appuyées sur l'expérimentation, sont actuellement adoptées.

201. — **Rôle du foie vis-à-vis des poisons.** *Bulletin médic.*, avril 1887.

Le rôle protecteur du foie a été découvert par Heger, par Schiff, puis étudié par Jacques, Lautenbach, Roger, etc.

J'ai développé, expliqué cette fonction. — J'ai fait plus. — J'ai le premier prouvé qu'elle existait dès le cinquième mois de l'évolution intra-utérine. — J'ai prouvé qu'elle s'exerçait vis-à-vis des toxines ou sécrétions microbiennes.

202. — **Poisons de l'urine.** Collection Léauté. Paris, 1892.

L'existence des poisons de l'urine, leurs propriétés, leur nature, leur multiplicité, leur origine, leurs destinées, les procédés capables de les atténuer : telles sont les principales questions traitées dans ce livre.

203. — **Les anti-toxines.** *Sem. méd.*, 1892, et *Traité méd.*, vol. I, ch. X, XI.

J'ai fait connaître, dans cette revue, la genèse, les fonctions des anti-toxines ; j'ai montré que dans certains cas ces corps faisaient défaut, ou, présents, étaient de peu d'importance, comme dans l'immunité pyocyanique. — J'ai, dès cette époque, indiqué le parti que l'on pourrait en tirer dans le domaine thérapeutique. — L'heure présente justifie amplement cette manière de voir.

Cette revue, d'autres avec elle contiennent une discussion poursuivie avec M. Metchnikoff sur le mécanisme de l'immunité.

Je suis loin de rejeter la phagocytose, mais j'admets aussi la doctrine humorale ; j'établis sur des bases solides la part à réserver aux principes bactéricides ou antitoxiques.

Nul n'ignore le succès de ces conceptions, adoptées par des auteurs de jour en jour plus nombreux.

204. — **Évolution des idées sur la nature des toxines.** *Journ. de pharm. et chimie*, 1er et 15 janvier 1894.

Je montre que les toxines, considérées à titre d'alcaloïdes en premier lieu, ont été envisagées comme des diastases en second lieu, comme des toxalbumines en troisième lieu, comme des nucléines en quatrième lieu.

J'indique les raisons qui me portent à croire que chaque opinion contient une part de vérité, part inégale mais réelle.

205. — **Étiologie générale.** *Sem. méd.*, 1893.

Dans cet article, je groupe les causes morbides en quatre catégories : les causes physiques ; les causes chimiques ; les causes infectieuses ; les causes cellulaires, comprenant les causes nerveuses.

Je choisis des exemples mettant en lumière le rôle de chacune de ces catégories de causes, catégories comprenant d'ailleurs des divisions, des subdivisions.

206. — **Rôle des substances chimiques dans les phénomènes de l'organisme.** *Sem. méd.*, octobre 1892.

207. — **Rôle des agents physiques dans les phénomènes de l'organisme.** *Sem. méd.*, janvier 1893.

Dans ces deux mémoires, je mets en évidence ce qui revient aux substances chimiques comme aux agents physiques dans les maladies locales des tissus, dans les maladies infectieuses, dans les maladies à réactions nerveuses, dans les maladies humorales.

Un traumatisme fait une fracture, provoque une pneumonie, un accès de goutte, une paralysie hystérique, etc. — L'alcool altère le rein, favorise l'infection, trouble, ralentit la nutrition, prédispose aux manifestations délirantes, convulsives, à la paralysie générale.

J'invoque constamment l'observation ou l'expérimentation pour étayer les différentes propositions que j'avance, pour prouver que des facteurs de même ordre se retrouvent dans les diverses catégories d'affections.

208. — **La vie d'un microbe pathogène.** *Sem. méd.*, mars 1892.

Je montre qu'en dehors des toxines le microbe fabrique des composés ammoniacaux, émet de l'acide carbonique, se nourrit aux dépens de notre azote, de notre oxygène; cette manière de vivre fait intervenir la concurrence vitale.

Quand les bactéries empruntent au monde extérieur cet azote, cet oxygène, etc., nécessaires à leur existence, la chose importe médiocrement. — Il en est tout autrement, lorsque ces principes dérivent de nos tissus.

209. — **Variations des microbes.** *Gaz. hebd.*, février 1892.

Forme, sécrétions, nutrition, virulence, tout varie; je le prouve expérimentalement. — J'explique par là les modalités si nombreuses d'une même maladie.

D'autre part, je mets en garde contre la tendance à multiplier par trop les espèces, en raison de ces aspects multiples d'un unique agent.

210. — Fonctions cellulaires. — Fonctions bactériennes. — L'organisme. *Sem. méd.*, juin 1892.

Je fais voir que les sécrétions de nos cellules, comme celles qui découlent des fonctions des cellules bactériennes, offrent les plus grandes analogies.

Injectez des urines ou observez un urémique. — Les déchets des tissus déterminent des convulsions, du coma, de l'entérite, de l'œdème, de la congestion pulmonaire, de la dyspnée, etc.

Injectez des toxines, en particulier des toxines pyocyaniques. — Vous provoquez de l'accélération respiratoire, un flux intestinal excessif, des perturbations de l'axe cérébro-spinal, etc.

J'en conclus qu'en présence de troubles symptomatiques donnés, il faut voir si notre cellule n'est pas en cause, avant d'accuser les bactéries.

211. — Microbe et cellule. *Sem. méd.*, 1892.

Les analogies qui existent entre les actions des sécrétions des agents pathogènes et les effets produits par celles de nos organes se retrouvent, quand on considére la nutrition : je l'ai établi.

A n'envisager que l'azote, ces deux cellules, celle de l'économie comme la cellule bactérienne, en font surtout de l'urée ou des composés ammoniacaux qui correspondent à cette urée. Pour ces deux cellules, la fraction de cet azote fixée sur les principes spécifiques est des plus minimes.

D'autre part, ces deux cellules engendrent, l'une et l'autre, des pigments, des acides, des alcaloïdes, des diastases, etc. — Ces pigments perdent une bonne partie de leurs attributs nocifs, quand on les décolore, aussi bien la bile, par exemple, que les produits pyocyaniques. (*Voir Congrès Besançon ; Associat. franç.*, 1893.)

212. — Cellule animale. Cellule bactérienne. *Revue des Sc.*, 15 janv. 1893.

J'ai prouvé, dans cette étude, qu'au point de vue de la forme, du noyau, des protoplasmas, des réactifs, des aliments, du genre de vie, de la reproduction, de la mobilité, des qualités chimiques ou physiologiques des sécrétions, etc., ces deux cellules offraient les plus grandes analogies. — Ces considérations théoriques conduisent, en pratique, à ne pas accuser exclusivement l'une de ces cellules, la cellule bacté-

rienne, suivant une tendance accentuée, lorsqu'on observe des phénomènes morbides.

Cet article n'est que la synthèse de plusieurs études antérieures. (*Voir paragraphes* 210-211.)

213. — **Bactériologie et thérapeutique.** *Sem. méd.*, août 1894.

On a souvent reproché à la microbiologie, la chirurgie, l'obstétrique mises à part, de n'amener aucun progrès thérapeutique.

Sans parler des vaccinations, de la prophylaxie, qui donnent des résultats merveilleux, j'invoque la sérothérapie ; j'invoque l'emploi des toxines comme agents d'hémostase.

Je montre que la tuberculine ou la malléine, en permettant un diagnostic rapide, conduisent à un traitement plus énergique. — Je rappelle la bactério-thérapie qui, en regard des exagérations, compte quelques essais heureux.

Je fais comprendre que la connaissance du mécanisme des troubles morbides, des conditions d'évolution, d'atténuation des germes, des conditions d'élimination, de destruction des poisons microbiens, amène le médecin à attaquer avec plus de logique un mal dont le mécanisme ne lui échappe plus.

Il n'est pas jusqu'aux notions relatives à l'importance du terrain qui n'aient leur retentissement sur ces procédés de curation.

Telles sont les principales idées développées dans mon mémoire avec preuves à l'appui. (*Voir aussi Traité de Médecine Charcot-Bouchard*, vol. I, ch. XII.)

214. — **Les défenses de l'organisme.** *Sem. méd.*, 1892.

Les qualités bactéricides ou antitoxiques des humeurs, les activités phagocytaires, constituent les grandes protections de l'économie ; la vaccination, plus encore la nature, les lui confèrent. — Il en existe d'autres ; je les place en lumière.

Les épithéliums forment des barrières mécaniques ; les acides du tube digestif, acides cependant moins actifs qu'on ne le suppose, le manque d'oxygène dans l'intérieur de l'intestin, les gaz de cet intestin, les corps aromatiques de cette cavité alimentaire, les produits solubles des fermentations figurées de ce conduit, la bile, les sucs glandulaires, la concurrence vitale, la salive elle-même qui, sans tuer les germes, ne facilite pas leur pullulation, l'oxygène, l'acide carbonique des voies respiratoires, les réactions des organes génito-

urinaires, l'acidité des muscles, les mouvements du sang, la pression vasculaire, les attributs microbicides des mucus, des sérosités, etc., etc. : tels sont les principaux agents qui font que les parasites infectieux, placés à la surface des muqueuses, sont le plus souvent peu virulents ; telles sont les raisons qui, pour une part, font que ces parasites n'évoluent pas, lorsqu'ils pénètrent dans nos milieux fermés.

215. — **L'œuvre des Congrès de médecine.** *Revue des Sc.*, nov. 1894.

J'ai montré, dans cette étude critique, les inutilités, les inconvénients, mais aussi les avantages des Congrès ; je fais un parallèle entre leurs défauts et ces avantages, parallèle qui est en faveur des avantages, au moins au point de vue théorique.

216. — **La pathologie générale du rein.** *Sem. méd.*, déc. 1893.

Dans une série de leçons, j'ai exposé la pathologie générale du rein. — J'ai montré par l'embryogénie, l'histologie, la physiologie, etc., que le rein comprenait *un filtre*, le glomérule ; *une partie glandulaire*, les tubuli ; *des canaux excréteurs*, les tubes droits, etc.

RÉSUMÉ. — En définitive, en dehors de quelques sujets spéciaux, j'ai consacré une série d'articles à faire connaître les résultats acquis, à ajouter des faits nouveaux en matière de *pathologie générale*, de pathologie spéciale, en matière de tératologie, d'*auto-intoxication*, d'intoxications, d'hygiène, en matière de *physiologie pathologique*, en matière d'*infection*, etc.

Je me suis particulièrement appliqué à révéler la nature de la cellule bactérienne, ses variations de forme, de fonctions, ses modes de nutrition, ses sécrétions, les propriétés de ses sécrétions, les causes capables de favoriser son action, les conditions propres à l'empêcher, le mécanisme de l'immunité, les agents protecteurs de l'organisme, la pathogénie de la maladie infectieuse, de ses symptômes, de ses lésions, de sa terminaison.

Je me suis également efforcé de mettre en parallèle, au point de vue des formes, de la vie, de l'évolution, de la structure, du fonctionnement, la cellule bactérienne et la cellule de l'organisme.

Je me suis, en outre, attaché à adapter les notions récentes aux conceptions anciennes, à montrer que ces notions récentes contenaient des explications plutôt que des contradictions.

TABLE (1)

CHAPITRE I

Pathologie générale. — Bactériologie générale. Le Microbe.

CHAPITRE II

Étiologie des Infections. — Pathogénie.

CHAPITRE III

Physiologie pathologique de l'Infection. Mécanisme des principaux symptômes de l'Infection.

(1) Cette table ne contient que les principales indications.

CHAPITRE IV

Anatomie pathologique générale de l'Infection. Mécanisme des lésions de l'Infection.

CHAPITRE V

L'Immunité.

CHAPITRE VI

Thérapeutique.

CHAPITRE VII

Pathologie infectieuse spéciale.

CHAPITRE VIII

Pathologie interne. — Clinique. — Pathologie comparée. Pathologie expérimentale.

CHAPITRE IX

Tératologie.

CHAPITRE X

Physiologie normale. — Physiologie pathologique.

CHAPITRE XI

Auto-Intoxications.

CHAPITRE XII

Intoxications.

CHAPITRE XIII

Hygiène.

CHAPITRE XIV

Études critiques.

IMPRIMERIE LEMALE ET Cie, HAVRE